

Neue Derivate des 4a,5,9,10,11,12-Hexahydrobenzofuro[3a,<sup>3</sup>2][2]-benzazepin, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln

Die Erfindung betrifft neue Derivate des 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-benzofuro[3a,3,2][2] benzazepin, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

Zu dem eingangs genannten Verbindungstyp zählen unter anderem auch Galanthaminderivate.

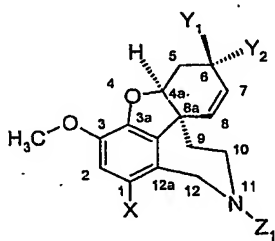
Galanthamin ist ein tetracyclisches Alkaloid, welches zur Gruppe der reversibel wirkenden Cholinesterasehemmstoffe gehört und auch als Wirkstoff in der Alzheimertherapie - siehe Neurologist 9, 235, 2003; Clinical Geriatrics 9(11), 55, 2001 - Anwendung findet. Es ist weiters aus der Literatur bekannt, dass Strukturanaloga des natürlich vorkommenden Galanthamin unterschiedliche chemische Eigenschaften aufweisen - siehe Proc. Chem. Soc. 357, 1964. Somit führt eine Veränderung der räumlichen Anordnung von Substituenten an einem asymmetrischen Kohlenstoffatom zu einer signifikanten Änderung der pharmakologischen Eigenschaften - siehe Farmakol. Alkaloidov Serdech. Glikozidov 96, 1971, Russ. Hinsichtlich pharmakologische Eigenschaften ist insbesondere die räumliche Anordnung am Kohlenstoff 6 des Galanthamin-Grundkörpers maßgeblich. ....

Trotzdem eine Vielzahl von Verfahren zur Herstellung von Galanthamin bekannt ist, war es bisher nicht möglich, optisch aktive Derivate der vorgenannten 6-Epianaloga von natürlich vorkommenden oder synthetischem Galanthamin herzustellen, weil die zur Synthese benötigten optisch aktiven Zwischenprodukte, das sind 11-Demethyl-6-epigalanthamine, nicht zugänglich waren. Chirale Trennungen des 11-Demethyl-Galanthamin und 11-Demethyl-Bromgalanthamin sind beispielsweise in der WO-A-96/12692, WO-A-97/40049 und WO-A-01/74820 beschrieben. Das (-)-11-Demethyl-Galanthamin kann aus Pflanzenextrakt - sieh Nat. Prod. Sci. 4, 148, 1998 - oder auf synthetischem Weg - siehe US-A-5958903, WO-A-03/080623, WO-A-97/03987) - aus

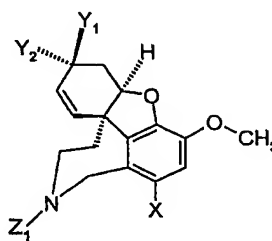
(-)-Galanthamin erhalten werden. Lediglich aus Phytochemistry 34, 1656, 1993 ist es bekannt, im Milligrammbereich ein racemisches Gemisch eines 1-Brom-Derivates von 11-Demethyl-epigalanthamin aus einem Pflanzenextrakt zu gewinnen.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, einen Beitrag für die Bereitstellung von (+) und auch (-) -11-Demethyl-6-epigalanthamin zu liefern, welcher auch eine effiziente Verwendung im Industriemaßstab ermöglichen soll.

Erfindungsgemäß werden neue Derivate des 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-benzofuro[3a,3,2][2] benzazepin mit der allgemeinen Formel Ia bzw. Ib



Ia

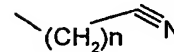
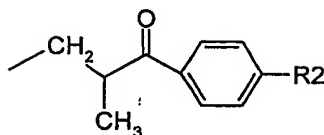
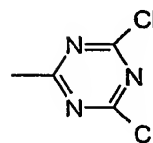
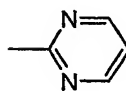
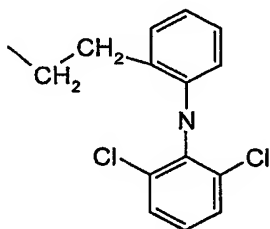
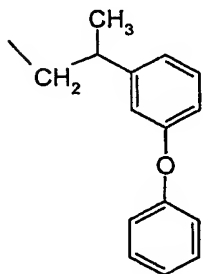
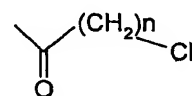
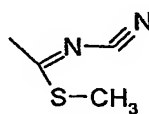
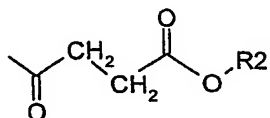
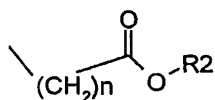
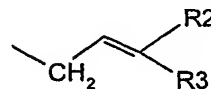
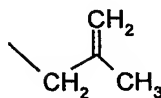
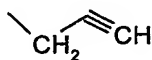
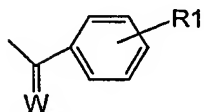
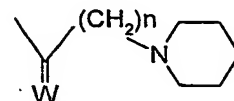
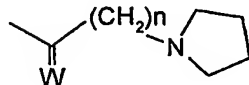
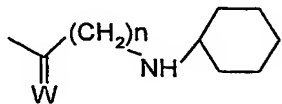
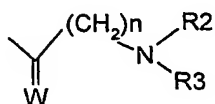
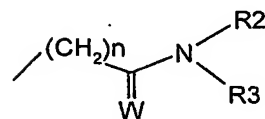
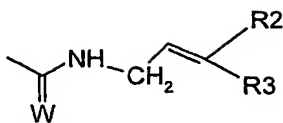
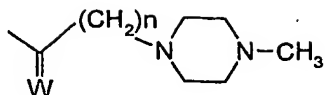
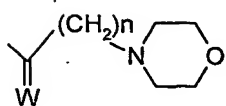


Ib

sowie deren Salze vorgeschlagen, wobei

- Ia optisch aktive (-) Derivate des Galanthamin und Ib optisch aktive (+)-Derivate des Galanthamin sind, die in zu einander spiegelbildlich räumlicher Anordnung vorliegen, und worin
- Y<sub>1</sub> und Y<sub>2</sub> wechselweise H oder OH,
- X = H oder Br sind und
- Z<sub>1</sub> = eine Gruppe mit folgender Formeldarstellung

3



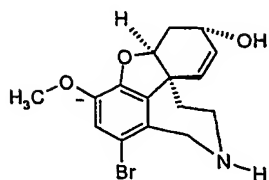
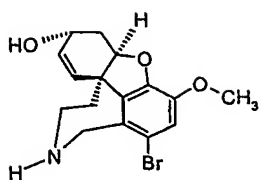
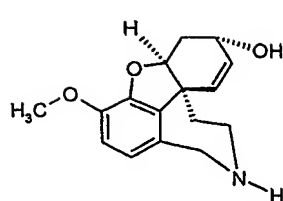
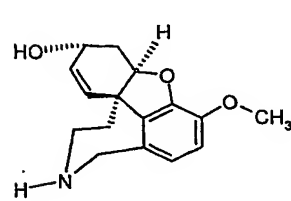
ist, worin

- $R_1 = H, Cl, Br, J, F, OH$ , geradkettiges oder verzweigtes ( $C_1-C_6$ ) alkyl, geradkettiges oder verzweigtes ( $C_1-C_6$ ) alkyloxy,  $NO_2$ ,  $NR_2R_3$ ,
- $R_2 = R_3 = H$ , geradkettiges oder verzweigtes ( $C_1-C_6$ ) alkyl
- $W = H, O, S$
- $n = 0, 1-6$  sind,

und worin

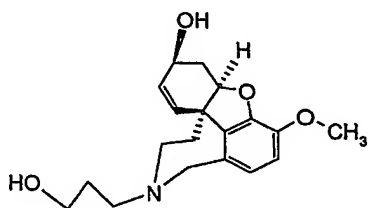
- $Z_1$  gleich H ausschließlich für die Verbindungen **1**, **3**, **13** und

4

**1****3****13****24**

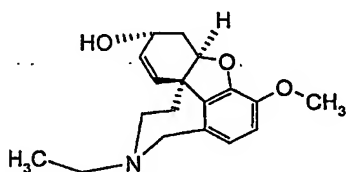
ist, wobei die Verbindungen **1** und **13** (-)-Derivate des 6-Epi-Norgalanthamins und die Verbindungen **3** und **24** (+)-Derivate des 6-Epi-Norgalanthamins sind, und worin

- $Z_1$  ausschließlich für die Verbindung **29** gleich Hydroxypropyl

**29**

und

- $Z_1$  ausschließlich für die Verbindung **26** gleich Ethyl

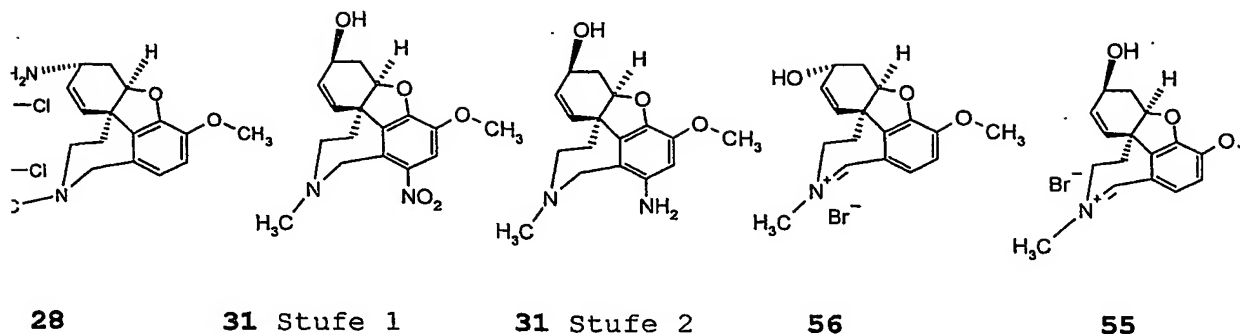
**26**

und

- $Z_1$  ausschließlich für folgende Verbindungen



5



gleich Methyl ist, und

wobei die Verbindungen **29**, **31** und **55** (+)-Derivate des Galanthamin und die Verbindungen **26**, **28** und **56** (+)-Epi-Derivate des Galanthamin sind.

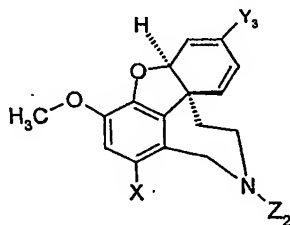
Erfindungsgemäß erfolgt die Herstellung der Verbindungen Ia und Ib durch Umwandlung von natürlichem und auch synthetischem 11-Demethyl-Galanthamin in die entsprechenden 6-Epianaloga. Durch Behandlung mit verdünnter Säure ist dieses Verfahren auch für die Herstellung von optisch aktiven Derivaten des 11-Demethyl-6-epigalanthamin geeignet, weil während der Herstellung nur die Konfiguration in der Position 6 geändert wird, wogegen die beiden anderen Asymmetriezentren 4a und 8a unverändert bleiben.

Ausgehend von diesen optisch aktiven Ausgangsmaterialien stellt die Erfindung ein effizientes und industriell anwendbares Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Derivaten des (-)-Epi-galanthamin und auch des optisch aktiven (+)-Epigalanthamin zu Verfügung. Durch Anwendung der Erfindung können nicht nur die in der Natur vorkommenden (-)-Derivate, sondern auch die in der Natur nicht vorkommenden (+)-Derivate des 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-benzofuro[3a,3,2][2] benzazepin auf synthetischem Weg hergestellt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat den Vorteil, dass die Konfigurationsumwandlungen sowohl bei den natürlichen als auch bei den in der Natur nicht vorkommenden Derivaten mit den optisch aktiven Analogen des Galanthamin und nicht mit den Analogen des 6-EpiGalanthamins durchgeführt werden. Durch diese Methode können nach einmaliger Racemattrennung alle 4 Derivate, nämlich N-

Demethyl-Analogue des (-)-Galanthamin, des (+)-Galanthamin sowie (-)-6-Epigalanthamin und (+)-6-Epigalanthamin hergestellt werden.

Die Erfindung betrifft weiters neue Derivate des 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-benzofuro[3a,3,2][2]benzazepin mit der allgemeinen Formel Ic



Ic

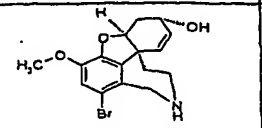
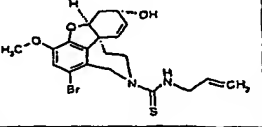
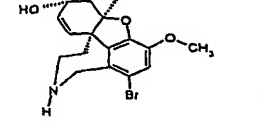
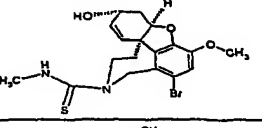
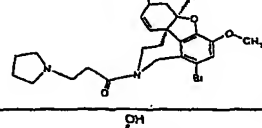
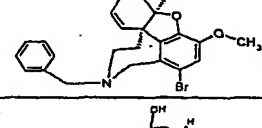
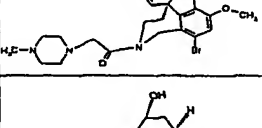
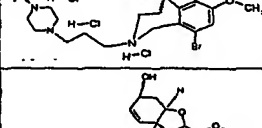
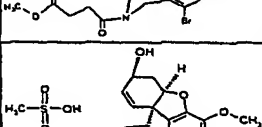
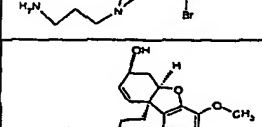
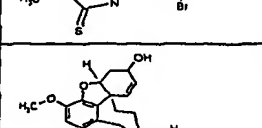
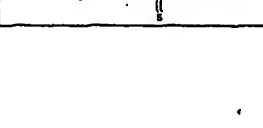
und deren Salze, worin

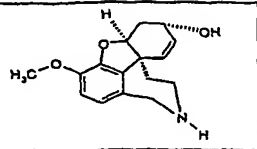
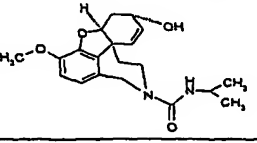
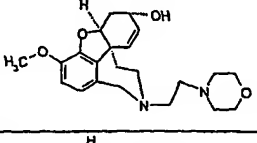
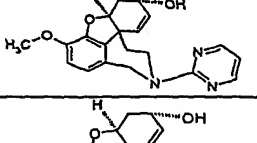
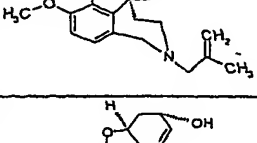
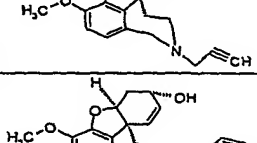
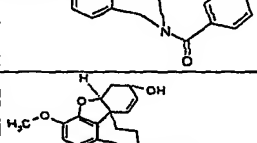
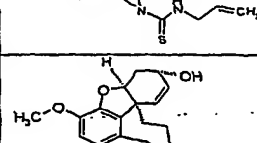
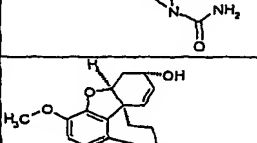
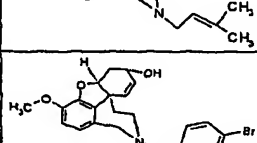
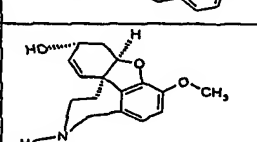
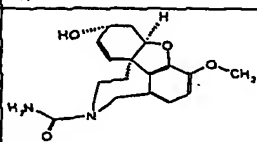
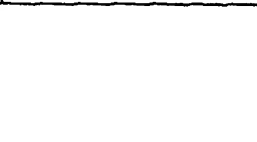
- X gleich H oder Br,
- Z<sub>2</sub> gleich H, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) alkynyl und
- Y<sub>3</sub> gleich geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, phenyl, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkylphenyl, nitrophenyl, chlorphenyl, bromphenyl, aminophenyl, hydroxyphenyl

ist.

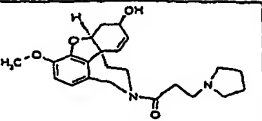
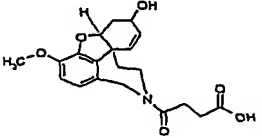
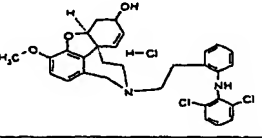
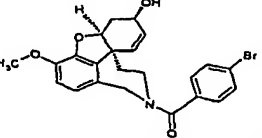
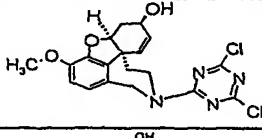
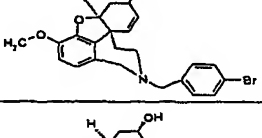
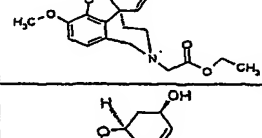
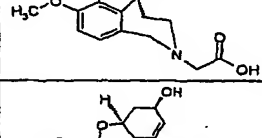
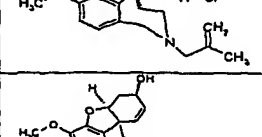
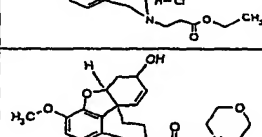
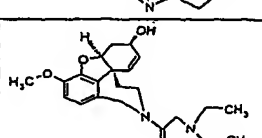
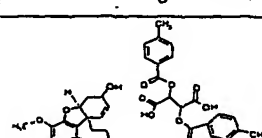
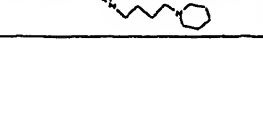
Die Verbindungen mit der allgemeinen Formel Ic sind insofern von Bedeutung als auch diese eine pharmakologische Wirkung zeigen, was aus folgender Übersichtstabelle zu ersehen ist, worin

„AchE“ - Acetylcholinesterase, „BchE“ - Butyrylcholinesterase und IC<sub>50</sub> jene Konzentration bedeutet, bei der eine 50 %ige Hemmung eintritt.

Beispiel Nr	Struktur	stereo	Acetylcholinesterase IC-50 (μM)	Butyrylcholinesterase IC-50 (μM)	Name
1		(-) epi	> 100	> 100	(4aS,6S,8S)-1-Bromo-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol,
2		(-) epi	51	> 100	(4aS,6S,8aS)-1-Bromo-6-hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-thiocarbonic acid allylamide
3		(+) epi	> 100	> 100	(4aR,6R,8R)-1-Bromo-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol,
4		(+) epi	> 100	> 100	(4aR,6R,8aR)-1-Bromo-4a,5,9,10-tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-thiocarbonic acid methylamide
5		(+)	> 100	66	1-[(4aR,6S,8aR)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl]-3-(1-pyrrolidyl)propan-1-on
6		(+)	> 100	19	(4aR,6S,8aR)-11-Benzyl-1-bromo-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
7		(+)	89	> 100	1-[(4aR,6S,8aR)-1-Bromo-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl]-2-(4-methylpiperazinyl)ethan-1-on
8		(+)	> 100	31	(4aR,6R,8aR)-11-(3-(4-methylpiperazine)-1-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, Trihydrochloride
9		(+)	> 100	> 100	Methyl-4-[(4aR,6S,8aR)-1-Bromo-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]gamma-oxo-butyrat
10		(+)	> 100	> 100	(4aR,6S,8aR)-11-(4-aminopropyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, Methansulfonate
11		(+)	> 100	> 100	(4aR,6S,8aR)-1-Bromo-4a,5,9,10-tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-thiocarbonic acid methylamide
12		(-) epi	> 100	11	(4aS,6R,8aS)-1-Bromo-6-hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-thiocarbonic acid allylamide

13		(-) epi	15	0,56	(4aS,6S,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
14		(-) epi	> 100	> 100	(4aS,6S,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-thiocarbonic acid methylamide
15		(-) epi	84	> 100	(4aS,6S,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-11-(2-(morpholin-4-yl)-ethyl)-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
16		(-) epi	> 100	> 100	(4aS,6S,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(2-pyrimidinyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
17		(-) epi	> 100	> 100	(4aS,6S,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(2-methylprop-2-enyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
18		(-) epi	> 100	> 100	(4aS,6S,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-propargyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
19		(-) epi	> 100	> 100	(4aS,6S,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-benzoyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
20		(-) epi	> 100	> 100	(4aS,6S,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-thiocarbonic acid allylamide
21		(-) epi	> 100	> 100	(4aS,6S,8aS)-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid
22		(-) epi	6	20	(4aS,6S,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(3-Methylbut-2-en-1-yl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
23		(-) epi	49	10	(4aS,6S,8aS)-1-Bromo-11-(4-brombenzyl)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
24		(+) epi	> 100	> 100	(4aR,6R,8R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
25		(+) epi	> 100	> 100	(4aR,6R,8aR)-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid

26		(+) epi	> 100	> 100	(4aR,6R,8aR)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-ethyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
27		(+) epi	> 100	> 100	Methyl (4aR,6R,8aR)-N11-cyano-6-hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboximidothioate
28		(+) epi	> 100	> 100	(4aR,6R,8aR)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-amin, Dihydrochloride
29		(+)	> 100	> 100	(4aR,6S,8aR)-11-(3-hydroxypropyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
30		(+)	> 100	> 100	(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carbothioamide
31		(+)	> 100	> 100	(4aS,6S,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-benzoyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
32		(-)	0,1	0,36	2-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-1-methyl-1-(3-phenoxyphenyl)-ethane Hydrochloride
33		(-)	27	> 100	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-benzoyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
34		(-)	> 100	78	2-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)acetamide
35		(-)	0,19	0,4	3-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-2-methyl-1-(4-methyl-phenyl)propan-1-on, Hydrochloride
36		(-)	11	> 100	1-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-2-(1-piperidyl)ethane-1-on
37		(-)	> 100	> 100	(4aS,6R,8aS)-3-methoxy-11-(2-pyrimidinyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

38		(-)	5,3	2,4	1-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-3-(1-pyrrolidyl)propan-1-ol
39		(-)	> 100	> 100	((4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl)gamma-oxo-butyric acid
40		(-)	1,1	1,3	1-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-2-[2-(2,6-dichloranilino)]-phenylethane
41		(-)	3,9	30	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(4-bromo-benzoyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
42		(-)	> 100	> 100	(4aS,6R,8aS)-11-(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
43		(-)	0,016	0,0006	(4aS,6R,8aS)-11-(4-Bromobenzyl)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
44		(-)	6,8	42	Ethyl-2-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)acetate
45		(-)			2-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)acetic acid
46		(-)	1,1	0,34	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(2-methyl-prop-2-enyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, Hydrochloride
47		(-)	2,6	51	Ethyl-3-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanoate, Hydrochloride
48		(-)	4,9	3,8	1-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-2-(4-morpholinyl)ethan-1-ol
49		(-)	5,6	40	1-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-2-(diethylamino)ethan-1-ol
50		(-)	0,036	0,61	(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(3-(1-piperidinyl)butyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, (+) Di-O-p-toluoyl tartrate

51		(-)	33	57	3-((4aS,6R,8aS)-1-bromo-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanenitrile
52		(-)	1,3	2,1	(4aS,6R,8aS)-11-((3-dimethylamino)propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
53		(-)	1,3	> 100	(4aS,6R,8aS)-N11-cyclohexyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carbonoc acid isopropylamide
54		(-)	51	> 100	1-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-2-chlorethan-1-on
55		(+)	> 100	> 100	(4aR, 6S, 8aR)-6-Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a, 3, 2-ef][2]benzazepinium Bromide
56		(+) epi	> 100	> 100	(4aR, 6R, 8aR)-6-Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a, 3, 2-ef][2]benzazepinium Bromide
57		(-)	>100	2,7	(4aS,6R,8aS)-1-Bromo-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-11-(2-(morpholin-4-yl)-ethyl)-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
58		(+)	>100	53	(4aR,6R,8aRS)-1-Bromo-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-11-(2-(morpholin-4-yl)-ethyl)-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol
59		(-)	52	25	(4aS,8aS)-D5,6-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-11-methyl-3-methoxy-6-phenyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine
60		(-)	80	200	(4aS,8aS)-D5,6-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine
61		(-)	>100	9	(4aS,8aS)-D5,6-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-(isopropyl)-11-methyl-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine

Anhand der  $IC_{50}$  - Werte lässt sich die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen Ia, Ib sowie Ic nachweisen.

Demgemäß betrifft die Erfindung ebenso Arzneimittel, welche eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen Ia, Ib oder Ic als pharmazeutischen Wirkstoff enthalten.

Die Erfindung betrifft weiters die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen Ia, Ib oder Ic in reiner Form oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit und verwandter Demenzzustände, für die Behandlung der Parkinson'schen Krankheit, der Huntington'schen Krankheit (Chorea), für die Behandlung von Multipler Sklerose oder amyotropher Lateralsklerose, für die Behandlung von Epilepsie, von Folgen eines Schlaganfalls oder eines Schädel-Hirn-Traumas, für die Behandlung und Prophylaxe der Folgen diffusen Sauerstoff- und Nährstoffmangels im Gehirn, wie sie nach Hypoxie, Anoxie, Asphyxie, Herzstillstand, Vergiftungen, nach einer Narkose sowie nach Komplikationen bei schweren Geburten am Säugling beobachtet werden, für die prophylaktische Behandlung apoptotischer Degeneration in Neuronen, die durch lokale Radio- oder Chemotherapie von Gehirntumoren geschädigt wurden bzw. werden.

Die Erfindung betrifft weiters die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen Ia, Ib oder Ic in reiner Form oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung der bakteriellen Meningitis, für die Behandlung von Erkrankungen mit apoptotischer Komponente, besonders im Gefolge von amyloid-assoziiierter Zelldegeneration sowie für die Behandlung von Diabetes mellitus, insbesondere, wenn die Krankheit mit Amyloiddegeneration der Inselzellen einhergeht.

Weiters betrifft die Erfindung die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen Ia, Ib oder Ic in reiner Form oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung oder präventive Behandlung



von postoperativem Delir und/oder subsyndronalem postoperativem Delir.

Die folgenden Beispiele zeigen mögliche Synthesewege zur Bereitstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen Ia, Ib und Ic:

#### Beispiel 1

(4aS,6S,8S)-1-Bromo-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, (Ia  $Y_1=H$ ,  $Y_2=OH$ ,  $X=Br$ ,  $Z_1=H$ )

20 g (-)-Brom-Norgаланthamin, welches gemäß der WO-A-97/40049 hergestellt wurde, werden in 800 ml 2 % HCl-Lösung unter Rückflussskühlung bei Siedetemperatur gerührt. Nach 3 Stunden wird die Reaktionsmischung abgekühlt, mit Ammoniak-Lösung basisch eingestellt und mit 3x300 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Filtrat in Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 14,9 g (75 % d. Th)

Smp: 198-203 °C

$R_f$ : 0,25 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=90:9:1)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.85 (s, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.49 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.30 (dd, 1H), 3.22 (dt, 1H), 2.72 (d, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.71 (t, 1H);

ATP-NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  146.8 (s), 143.9 (s), 134.2 (s), 132.4 (d), 131.5 (s), 126.3 (d), 115.4 (d), 112.5 (s), 88.6 (d), 62.7 (d), 56.2 (q), 52.4 (t), 49.2 (s), 46.9 (t), 40.6 (t), 32.1 (t);

#### Beispiel 2

(4aS,6S,8aS)-1-Bromo-6-hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-thiocarbonic acid allylamide (Ia  $Y_1=H$ ,  $Y_2=OH$ ,  $X=Br$ ,  $Z_1=C_4H_5NS$ )

2,0 g (5,6 mmol) (-)-Epi-bromNorgаланthamin (Ia  $Y_1=H$ ,  $Y_2=OH$ ,  $X=Br$ ,  $Z_1=H$ ) werden in 60 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,6 ml Allylisothiocyanat versetzt und unter Rückflussskühlung bei 60 °C

gerührt. Nach 40 Stunden wird das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Chloroform n-Hexan kristallisiert.

Ausbeute: 2,28 g (76 % d. Th)

Smp: 199-207 °C

R<sub>f</sub>: 0,75 (Chloroform:MeOH=9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.88 (s, 1H), 6.05 (d, 1H), 5.90 (m, 2H), 5.53 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.64 (b, 2H), 4.50 (d, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (t, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.30 (t, 1H), 2.08 (b, 1H), 1.92 (d, 1H), 1.78 (dt, 1H);

ATP-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 180.8 (s), 148.2 (s), 145.7 (s), 134.3 (s), 133.9 (d), 133.5 (d), 125.7 (d), 125.3 (s), 117.9 (s), 115.4 (d), 112.3 (s), 89.0 (d), 63.3 (d), 56.7 (q), 52.0 (d), 49.5 (2t), 49.3 (s), 36.8 (t), 32.3 (t);

### Beispiel 3

(4aR, 6R, 8aR)-1-Bromo-4a, 5, 9, 10, 11, 12-hexahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a, 3, 2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ib Y<sub>1</sub>=H, Y<sub>2</sub>=OH, X=Br, Z<sub>1</sub>=H)

20 g (+)-Brom-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-97/40049 hergestellt wurde, werden in 800 ml 2 % HCl-Lösung unter Rückflussskühlung bei der Siedetemperatur gerührt. Nach 3 Stunden wird die Reaktionsmischung abgekühlt, mit cc Ammoniak-Lösung basisch eingestellt und mit 3x300 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Filtrat in Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 15,5 g (78 % d. Th)

Smp: 103-205 °C

R<sub>f</sub>: 0,25 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=90:9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.88 (s, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.51 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.28 (d, 1H), 3.22 (t, 1H), 2.78 (d, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.73 (t, 1H);

ATP-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  146.8 (s) 143.9 (s) 134.2 (s), 132.4 (d), 131.5 (s), 126.3 (d), 115.4 (d), 112,5 (s), 88.6 (d), 62.7 (d), 56.2 (q), 52.4 (t), 49.2 (s), 46.9 (t) 40.6 (t), 32.1 (t);

#### Beispiel 4

(4aR,6R,8aR)-1-Bromo-4a,5,9,10-tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-[1]benzofuro-[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-thiocarbonic acid methylamide (Ib Y<sub>1</sub>=H, Y<sub>2</sub>=OH, X=Br, Z<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NS)

1,96 g (+)-Epi-bromNorgalanthamin (Ib Y<sub>1</sub>=H, Y<sub>2</sub>=OH, X=Br, Z<sub>1</sub>=H) und 0,7 g Methylisothiocyanat werden in 50 ml Toluol bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach 16 Stunden wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 200 ml 2N HCl und mit 50 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 2x50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=95:5) gereinigt.

Ausbeute: 1,4 g ( 54 % d. Th)

Smp: 80-88 °C

R<sub>f</sub>: 0,45 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=90:9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta$  8.35 (b, 1H, N-H), 6.99 (s, 1H), 6.01 (b, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.61 (b, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.90 (d, 3H), 2.51 (d, 1H), 2.48 (t, 1H), 1.98 (t, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.65 (t, 1H);

ATP-NMR (DMSO):  $\delta$  182.0 (s), 147.7 (s) 144.6 (s) 134.4 (s), 133.8 (d), 128.6 (s), 126.8 (d), 116.4 (d), 113,5 (s), 88.5 (d), 62.0 (d), 56.8 (q), 49.2 (t), 40.0 (s), 36.5 (t) 33.7 (q), 32.4 (t);

#### Beispiel 5

1-[(4aR,6S,8aR)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl]-3-(1-pyrrolidyl)propan-1-on (Ib Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=Br, Z<sub>1</sub>=C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NO)

2,0 g (+)-BromNorgalanthamin, welches gemäß der WO-A-97/40049 hergestellt wurde, sowie 1,0 ml Triethylamin und 0,6 ml 3-Brompropionsäurechlorid werden in 100 ml Tetrahydrofuran bei 0 °C

gerührt. Nach 10 min wird die Reaktionsmischung mit 1,6 g Kaliumcarbonat und 0,6 ml Pyrrolidin versetzt und bei 90 °C weitergerührt. Nach 17 Stunden wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 50 ml Wasser und 50 ml Chloroform versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 2x50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=90:9:1) gereinigt.

Ausbeute: 1,88 g (69,3 % d. Th)

Smp: 80-85 °C

R<sub>f</sub>: 0,4 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=90:9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.90 (s, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (d, 1H), 3.22 (t, 1H), 2.90 (m, 3H), 2.68 (m, 3H), 2.6-2.35 (m, 8H), 2.01 (dd, 1H), 1.89 (dt, 1H);

ATP-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 171.4 (s), 146.5 (s), 144.9 (s), 133.6 (s), 128.8 (d), 127.3 (s), 126.0 (d), 115.7 (d), 112.8 (s), 88.3 (d), 61.6 (d), 56.2 (q), 54.2 (2t), 51.8 (t), 51.4 (t), 49.0 (s), 44.5 (t), 35.6 (t), 33.0 (t), 29.6 (t), 23.4 (2t);

### Beispiel 6

4aR, 6S, 8aR)-11-Benzyl-1-bromo-4a, 5, 9, 10, 11, 12-Hexahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a, 3, 2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ib Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=Br, Z<sub>1</sub>=C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)

2,0 g (+)-BromNorgalanthamin, welches gemäß der WO-A-97/40049 hergestellt wurde, sowie 4,0 g Kaliumcarbonat und 0,71 ml Benzylbromid werden in 40 ml Acetonitril bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach 3 Stunden wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 60 ml Wasser und 50 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 2x50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=99:1) gereinigt.

17

Ausbeute: 1,76 g (69,8 % d. Th) gelbes Öl

 $R_f$ : = 0,75 (Chloroform:MeOH=:99:1)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO):  $\delta$  7.28 (m, 5H), 6.92 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.85 (dd, 1H), 4.59 (b, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.27 (d, 1H), 2,09 (m, 2H);

ATP-NMR (DMSO):  $\delta$  146.9 (s), 144.6 (s), 139.7 (s), 135.0 (s), 129.5 (d), 129.5 (2d), 129.0 (2d), 128.7 (s), 127.7 (d), 127.4 (d), 116.3 (d), 113,3 (s), 87.7 (d), 60.5 (d), 56.7 (q), 56.4 (t), 51.2 (t), 49.3 (s), 39.9 (t), 34.2 (t), 31.6 (t);

**Beispiel 7**

1-[(4aR,6S,8aR)-1-Bromo-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl]-2-(4-methylpiperazinyl)ethan-1-on (Ib  $Y_1=\text{OH}$ ,  $Y_2=\text{H}$ ,  $X=\text{Br}$ ,  $Z_1=\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ )

2,0 g (+)-BromNorgalanthamin, welches gemäß der WO-A-97/40049 hergestellt wurde, sowie 3,92 g Kaliumcarbonat werden in 50 ml Tetrahydrofuran gerührt und die Suspension mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. Nach dem Zutropfen von 0,48 ml Chloracetylchlorid wird noch 30 min bei 0 °C gerührt und danach 1,4 ml N-Methylpiperazin zugegeben. Nach 48 Stunden Rückfluss wird abkühlen gelassen, 150 ml Wasser zugegeben und mit 3x40 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=95:4,5:0,5) gereinigt.

Ausbeute: 0,7 g (17,9 % d. Th.) weißer Schaum

 $R_f$ : 0,42 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung =90:9:1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.88 (s, 1H), 6.05 (dd, 1H), 5.94 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 4.58 (b, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.12 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (d, 1H), 3.30 (d, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 2.42 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 2.04 (dd, 1H), 1,95 (dd, 1H), 1,78 (d, 1H);

ATP-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.9 (s), 146.9 (s), 144.9 (s), 133.4 (s), 129.1 (d), 128.3 (s), 126.6 (d), 116.3 (d), 113.4 (s), 88.8 (d), 62.0 (d), 61.4 (t), 56.6 (q), 55.4 (2t), 53.7 (2t), 52.0 (s), 49.5 (t), 46.6 (q), 45.2 (t), 35.9 (t), 30.1 (t);

**Beispiel 8**

(4aR,6R,8aR)-11-(3-(4-methylpiperazine)-1-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, Trihydrochloride (Ib  $Y_1=OH$ ,  $Y_2=H$ ,  $X=Br$ ,  $Z_1=C_7H_{17}N_2$ )

**Stufe 1**

2g (+)-Bromnorgalanthamin, welches gemäß der WO-A-97/40049 hergestellt wurde, sowie 5,6 ml 1-Brom-3-Chlorpropan und 3,92g Kaliumcarbonat werden in 10 ml Acetonitril bei 80 °C 4,5 Stunden lang gerührt. Nach der Filtration des Kaliumcarbonats werden 70 ml Wasser zugesetzt, mit 2N HCl angesäuert und 2mal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 2N Natriumhydroxid-Lösung basisch eingestellt und 2mal mit je 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Nach dem Abtrennen des Lösungsmittels verblieben 1,12g (46 % d. Th) gelbliches Öl. Das Produkt wurde sofort weiterverarbeitet.

**Stufe 2**

1,1g N-(3-Chlorpropyl)-(+)-Bromnorgalanthamin (Stufe 1), 2,85 ml N-Methylpiperazin und 2,1 g Kaliumcarbonat werden in 8 ml Acetonitril bei 90 °C 3 Stunden lang gerührt. Das Kaliumcarbonat wird abfiltriert, und die Lösung eingedampft. Die erhaltenen 2,27 g werden an 170 g Kieselgel mit dem Laufmittel Chloroform:Methanol:Ammoniak-Lösung=90:9:1 gesäult. Die produkthaltigen Fraktionen werden eingedampft, der Rückstand in 15 ml Ether gelöst und bei 0 °C mit etherischer HCl angesäuert. Nach dem Abfiltrieren und zweimaligem Waschen mit je 5 ml Ether wird das Produkt bei 30 °C im Vakuumtrockenschrank bei 50 mbar 16 Stunden getrocknet.

Ausbeute: 440 mg (32 % d. Th.) weiße Kristalle

Smp: 220-238 °C

R<sub>f</sub>: 0,37 (Chloroform:Methanol:Ammoniak-Lösung=90:9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 7.19 (s, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.89 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.70 (b, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.09 (b, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.01-3.80 (m, 12H), 2.80 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.85 (b, 1H);

ATP-NMR (DMSO): δ 172.7 (s), 147.3 (s), 146.3 (s), 134.8 (s), 132.1 (d), 131.9 (d), 125.7 (d), 117.1 (d), 115.0 (s), 87.4 (d), 65.7

(2t), 65.0 (2t), 60.1 (d), 53.2 (q), 49.9 (d), 48.2 (d), 43.7 (s), 42.8 (q), 41.1 (d), 41.0 (d), 40.9 (d), 31.4 (t);

### Beispiel 9

Methyl-4-((4aR,6S,8aR)-1-Bromo-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl)gamma-oxo-butyrate (Ib Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=Br, Z<sub>1</sub>=C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>)

#### Stufe 1:

2,0 g (+)-BromNorgalanthamin, welches gemäß der WO-A-97/40049 hergestellt wurde, sowie 1,18 ml Triethylamin und 0,6 g Bernsteinsäureanhydrid werden in 70 ml Tetrahydrofuran bei 75 °C intensiv gerührt. Nach 30 min wird die Reaktionsmischung abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, und der Rückstand mit 100 ml 2N HCl und mit 50 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 2x50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 1,91 g gelblicher Schaum

#### Stufe 2:

1,91 g Schaum, wie gemäß Stufe 1 hergestellt, werden in 20 ml Methanol aufgelöst, mit 0,6 ml Dimethylsulfat versetzt und bei Raumtemperatur (RT) gerührt. Nach 24 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml Wasser und mit 40 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 2x30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 0,54 g (24,3 % d. Th) farbloses Öl

R<sub>f</sub>: 0,35 (Ethylacetat)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 7.25 (s, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.52 (m, 3H), 2.28 (d, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.69 (m, 1H);

ATP-NMR (DMSO):  $\delta$  173.6 (s), 170.7 (s), 147.4 (s), 144.7 (s), 134.3 (s), 129.6 (d), 128.3 (s), 127.2 (d), 116.2 (d), 111.9 (s), 87.4 (d), 60.2 (d), 56.8 (q), 52.0 (q), 51.2 (t), 49.3 (s), 46.2 (t) 39.9 (t), 37.0 (t), 31.2 (t), 28.7 (t);

**Beispiel 10**

(4aR,6S,8aR)-11-(4-aminopropyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, Methansulfonate (Ib  $Y_1=OH$ ,  $Y_2=H$ ,  $X=Br$ ,  $Z_1=C_3H_8N$ )

**Stufe 1:**

2,0 g (+)-BromNorgalanthamin, welches gemäß der WO-A-97/40049 hergestellt wurde, sowie 7,2 ml 1-Brom-3-chlorpropan und 5,0 g Kaliumcarbonat werden in 10 ml Acetonitril bei Raumtemperatur gerührt. Nach 19 Stunden wird der Niederschlag abfiltriert, und das Filtrat mit 80 ml Wasser, 25 ml 2N HCl und 50 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 2x40 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 1,5 g farbloser Schaum.

**Stufe 2:**

1,5 g Schaum, wie in Stufe 1 hergestellt, werden in 15 ml Methanol aufgelöst, mit 15 g  $NH_4Cl$ , mit 150 ml 25%er Ammoniak-Lösung versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 18 Stunden wird die Reaktionsmischung mit 400 ml Wasser und 75 ml Chloroform versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 2x75 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 5 ml Tetrahydrofuran aufgelöst und mit Methansulfonsäure bis pH 1 angesäuert. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt, mit Tetrahydrofuran nachgewaschen und im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 1,3 g (71 % d. Th)

Smp: 63-67 °C

R<sub>f</sub>: 0,15 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung = 0:18:2)



21

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 7.88 (b, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.85 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.89 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.60 (b, 1H), 4.48 (b, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.59 (b, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.88 (b, 2H), 2.52 (m, 1H), 1.91- 2.34 (m, 4H);

ATP-NMR (DMSO): δ 147.3 (s) 145.6 (s) 133.6 (s), 130.4 (d), 126.5 (s), 123.6 (d), 112.9 (d), 112.1 (s), 87.3 (d), 67.9 (2t), 60.4 (d), 56.5 (q), 49.8 (t), 40.9 (t), 40.8 (s), 37.3 (t) 31.7 (t), 25.9 (t);

### Beispiel 11

(4aR,6S,8aR)-1-Bromo-4a,5,9,10-tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-[1]benzofuro-[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-thiocarbonic acid methylester (Ib Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=Br, Z<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NS)

2,0 g (+)-BromNorgalanthamin, welches gemäß der WO-A-97/40049 hergestellt wurde, sowie 0,7 g Methylisothiocyanat werden in 50 ml Toluol bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach 16 Stunden wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert, und der Rückstand mit 200 ml 2N HCl und 50 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 2x50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=95:5) gereinigt.

Ausbeute: 2,2 g (93 % d. Th)

Smp: 98-102 °C

R<sub>f</sub>: 0,7 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung = 90:9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 7.38 (b, 1H, NH), 6.97 (s, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.80 (dd, 1H), 4.51 (b, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.09 (d, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31 (b, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.28 (d, 1H), 2.02 (d, 1H), 1.85 (t, 1H), 1.61 (d, 1H);

ATP-NMR (DMSO): δ 182.0 (s), 147.5 (s) 144.7 (s) 134.0 (s), 129.4 (d), 128.6 (s), 127.6 (d), 116.4 (d), 113.2 (s), 87.3 (d), 60.2 (d), 56.8 (q), 57.1 (t), 49.1 (s), 48.4 (t) 36.7 (t), 33.7 (q), 31.2 (t);

**Beispiel 12**

(4aS,6R,8aS)-1-Bromo-6-hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-thiocarbonic acid allylamide (Ia  $Y_1=OH$ ,  $Y_2=H$ ,  $X=Br$ ,  $Z_1=C_4H_6NS$ )

2,0 g (-)-BromNorgalanthamin, welches gemäß der WO-A-97/40049 hergestellt wurde, sowie 0,6 ml Allylisothiocyanat werden in 60 ml Tetrahydrofuran bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach 9 Stunden wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert, und der Rückstand säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=98:2) gereinigt.

Ausbeute: 2,14 g (83,5 % d. Th)

Smp: 175-179 °C

$R_f$ : 0,45 (Chloroform:MeOH=:9:1)

$^1H$ -NMR (DMSO):  $\delta$  7.41 (b, 1H, NH), 6.95 (s, 1H), 6.06 (d, 1H), 5.76 (m, 2H), 5.08 (t, 2H), 4.42 (m, 3H), 4.09 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.51 (d, 2H), 2.28 (d, 1H), 2.05 (d, 1H), 1.88 (t, 2H), 1.76 (t, 1H);

ATP-NMR (DMSO):  $\delta$  181.3 (s), 147.5 (s), 144.8 (s), 136.1 (d), 134.0 (s), 129.4 (d), 128.2 (s), 127.5 (d), 116.3 (d), 116.3 (s), 113.1 (d), 87.3 (d), 60.2 (d), 56.8 (q), 49.0 (t), 48.8 (s), 41.0 (t), 40.9 (t), 36.7 (t), 31.1 (t);

**Beispiel 13**

(4aS,6S,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ia  $Y_1=H$ ,  $Y_2=OH$ ,  $X=H$ ,  $Z_1=H$ )

1g (-)-Norgalanthamin, welches gemäß der W-A-00/174820 hergestellt wurde, wird in 80 ml 2 %-iger HCl gelöst und 3 Stunden bei Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit konzentrierter, wässriger Ammoniak-Lösung basisch eingestellt und 3x mit je 30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Die erhaltenen 1,06 g werden an 80 g Kieselgel mit dem Laufmittel Chloroform:Methanol:-Ammoniak-Lösung=90:9:1 säulenchromatographisch gereinigt, und die erhaltenen, produkthältigen Fraktionen eingedampft.

Ausbeute: 690 mg (69 % d. Th.) weißes Pulver

Smp: 151-155

R<sub>f</sub>: 0,29 (Chloroform:Methanol:Ammoniak-Lösung=90:9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.65 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.02 (d, 1H), 5.65 (d, 1H), 4.48 (b, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.15 (dd, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.63 (t, 1H);

ATP-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 147.6 (s), 143.8 (s), 135.1 (s), 134.2 (s), 133.3 (d), 127.3 (d), 120.3 (d), 112.0 (d), 88.7 (d), 62.2 (d), 56.4 (q), 53.8 (t), 49.0 (s), 47.5 (t), 39.7 (t), 32.9 (t);

#### Beispiel 14

(4aS,6S,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-[1]benzofuro [3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-thiocarbonic acid methylamide (Ia Y<sub>1</sub>=H, Y<sub>2</sub>=OH, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO)

2,32 g (-)-Epi-Norgalanthamin (Ia Y<sub>1</sub>=H, Y<sub>2</sub>=OH, X=H, Z<sub>1</sub>=H) und 0,9 ml Isopropylisocyanat werden in 150 ml Toluol bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach 16 Stunden wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert, und der Rückstand mit 200 ml 2N HCl und 50 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 2x50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=98:2) gereinigt.

Ausbeute: 1,49 g (49,1 % d. Th)

Smp: 182-186 °C

R<sub>f</sub>: 0,5 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=90:9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.69 (b, 2H), 5.98 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.42 (t, 1H), 2.79 (d, 1H), 2.01 (dt, 1H), 1.79 (dd, 1H), 1.61 (d, 1H), 1.11 (d, 3H), 0,98 (d, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 157.0 (s), 148.3 (s), 144.8 (s), 132.9 (d), 132.8 (s), 129.4 (d), 126.4 (d), 120.0 (d), 111.3 (d), 88.8 (d), 63.3

(d), 56.3 (q), 51.8 (t), 48.8 (s), 46.0 (t), 42.9 (d), 37.7 (t), 32.6 (t), 23.9 (q), 23.6 (q);

### Beispiel 15

(4aS,6S,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-11-(2-(morpholin-4-yl)-ethyl)-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ia  $Y_1=H$ ,  $Y_2=OH$ ,  $X=H$ ,  $Z_1=C_6H_{12}NO$ )

1,55 g (-)-Epi-Norgalanthamin (Ia  $Y_1=H$ ,  $Y_2=OH$ ,  $X=H$ ,  $Z_1=H$ ), 2,35 g Kaliumcarbonat und 1,11 g N-(2-Chlorethyl)-morpholin Hydrochlorid werden in 30 ml Acetonitril bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach 48 Stunden wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, und der Rückstand mit 200 ml 2N HCl und 40 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen wird die organische Phase entsorgt. Die wässrige Phase wird mit Ammoniak-Lösung basisch eingestellt und mit 3x40 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:-MeOH=9:1) gereinigt.

Ausbeute: 0,51 g (23,3 % d. Th) weißer Schaum

$R_f$ : 0,5 (Chloroform:MeOH=:9:1)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.69 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.18 (d, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.80 (d, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.31 (t, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.50 (m, 5H), 2.28 (b, 1H), 2.19 (t, 1H), 1.72 (t, 1H), 1.59 (d, 1H);

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  146.7 (s) 143.9 (s) 133.0 (s), 131.8 (d), 129.4 (d), 126.4 (d), 121.5 (d), 110.9 (d), 88.4 (d), 66.8 (2t), 63.0 (d), 57.7 (d), 57.1 (q), 55.8 (t), 54.1 (2t), 52.1 (s), 48.3 (t), 47.9 (t), 33.5 (t), 32.4 (t);

### Beispiel 16

(4aS,6S,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(2-pyrimidinyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ia  $Y_1=H$ ,  $Y_2=OH$ ,  $X=H$ ,  $Z_1=C_3H_3N_2$ )

2,0 g (-)-Epi-Norgalanthamin (Ia  $Y_1=H$ ,  $Y_2=OH$ ,  $X=H$ ,  $Z_1=H$ ), 2,45 g  $NaHCO_3$  und 0,88 g 2-Chlorpyrimidin werden in 120 ml Ethanol bei

Rückflusstemperatur gerührt. Nach 44 Stunden wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 120 ml Wasser und 200 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 2x100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=98:2) gereinigt.

Ausbeute: 1,24 g (48,2 % d. Th)

Smp: 223-226 °C

R<sub>f</sub>: 0,65 (Chloroform:MeOH=9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 8.30 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.54 (t, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.72 (d, 1H), 5.29 (d, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.95 (t, 1H), 1.78 (d, 1H), 1.65 (t, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ 161.1 (s), 158.8 (s), 147.9 (s), 144.1 (s), 133.6 (s), 133.5 (2d), 130.6 (d), 126.9 (d), 122.1 (d), 111.9 (d), 110.7 (d), 88.4 (d), 62.2 (d), 56.4 (q), 48.8 (t), 45.5 (s), 41.0 (t), 36.5 (t), 32.8 (t);

### Beispiel 17

(4aS,6S,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(2-methylprop-2-enyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (I Y<sub>1</sub>=H, Y<sub>2</sub>=OH, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>)

2,0 g (-)-Epi-Norgalanthamin (Ia Y<sub>1</sub>=H, Y<sub>2</sub>=OH, X=H, Z<sub>1</sub>=H), 2,02 g Kaliumcarbonat, 1,27 g Kaliumjodid und 0,85 ml 3-Chlor-2-methyl-1-propen werden in 80 ml Aceton bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach 48 Stunden wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 200 ml 2N HCl und 50 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen wird die organische Phase entsorgt. Die wässrige Phase wird mit 30%-iger Natriumhydroxid-Lösung basisch eingestellt und mit 3x100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=95:5) gereinigt.

Ausbeute: 1,8 g (75,1 % d. Th) harziges Öl

R<sub>f</sub>: 0,65 (Chloroform:MeOH=95:5)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.72 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 4.85 (d, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.54 (b, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (d, 1H), 3.32 (t, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.83 (d, 1H), 2.18 (dt, 1H), 1.93 (b, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.71 (d, 1H), 1.59 (d, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 146.7 (s), 143.9 (s), 133.0 (s), 131.8 (d), 129.4 (d), 126.4 (d), 121.5 (d), 110.9 (d), 88.4 (d), 66.8 (2t), 63.0 (d), 57.7 (d), 57.1 (q), 55.8 (t), 54.1 (2t), 52.1 (s), 48.3 (t), 47.9 (t), 33.5 (t), 32.4 (t);

### Beispiel 18

(4aS,6S,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-propargyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ia Y<sub>1</sub>=H, Y<sub>2</sub>=OH, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>)

2,6 g (-)-Epi-Norgalanthamin (Ia Y<sub>1</sub>=H, Y<sub>2</sub>=OH, X=H, Z<sub>1</sub>=H), 6,1 g Kaliumcarbonat, 3,64 g Kaliumjodid und 1,47 ml 3-Brom-1-propin werden in 150 ml Acetonitril bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach 12 Stunden wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert, und der Rückstand mit 300 ml 2N HCl und mit 100 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen wird die organische Phase entsorgt. Die wässrige Phase wird mit Ammoniak-Lösung basisch eingestellt und mit 3x100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=95:5) gereinigt.

Ausbeute: 0,8 g (26,1% d. Th)

Smp: 157-160 °C

R<sub>f</sub>: 0,45 (Chloroform:MeOH=95:5)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.65 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.65 (b, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (d, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.20 (d, 1H), 2.45 (b, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.10 (dt, 1H), 1.72 (m, 2H);

27

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  146.7 (s) 143.9 (s) 132.9 (s), 131.9 (d), 128.5 (s), 126.4 (d), 121.6 (d), 111.0 (d), 88.4 (d), 79.5 (s), 72.9 (t), 63.0 (d), 58.0 (t), 55.9 (q), 51.7 (t), 48.0 (t), 43.9 (s), 34.9 (t), 32.3 (t);

**Beispiel 19**

(4aS,6S,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-benzoyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ia  $\text{Y}_1=\text{H}$ ,  $\text{Y}_2=\text{OH}$ ,  $\text{X}=\text{H}$ ,  $\text{Z}_1=\text{C}_7\text{H}_5\text{O}$ )

2,0 g (-)-Epi-Norgalanthamin (Ia  $\text{Y}_1=\text{H}$ ,  $\text{Y}_2=\text{OH}$ ,  $\text{X}=\text{H}$ ,  $\text{Z}_1=\text{H}$ ), 3,0 g Kaliumcarbonat und 0,9 ml Benzoylchlorid werden in 50 ml Acetonitril bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach einer Stunde wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 100 ml Wasser und 50 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 2x50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2x40 ml 1N HCl und 1x20 ml gesättigte NaCl-Lösung (brine) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus 2-Butanon kristallisiert.

Ausbeute: 1,5 g (54 % d. Th)

Smp: 198-199 °C

$R_f$ : 0,4 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=95:4,5:0,5)

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO):  $\delta$  7.61 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 6.69 (m, 2H), 6.12 (d, 1H), 5.78 (b, 1H), 4.61 (b, 2H), 4.28 (b, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1,63 (m, 2H);

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO):  $\delta$  170.2 (s) 147.1 (s) 143.5 (s), 136.6 (s), 132.9 (s), 132.7 (d), 128.7 (s), 128.0 (d), 126.2 (d), 126.0 (d), 125.8 (d), 125.5 (d), 120.8 (d), 119.3 (d), 111.3 (d), 87.4 (d), 61.1 (d), 55.4 (q), 53.1 (t), 48.1 (s), 47.3 (t), 43.1 (t), 31.8 (t);

**Beispiel 20**

(4aS,6S,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-thiocarbonic allylamide (Ia  $\text{Y}_1=\text{H}$ ,  $\text{Y}_2=\text{OH}$ ,  $\text{X}=\text{H}$ ,  $\text{Z}_1=\text{C}_7\text{H}_5\text{O}$ )

1,5 g (-)-Epi-Norgalanthamin (Ia  $\text{Y}_1=\text{H}$ ,  $\text{Y}_2=\text{OH}$ ,  $\text{X}=\text{H}$ ,  $\text{Z}_1=\text{H}$ ) und 0,6 ml Allylisothiocyanat werden in 50 ml Tetrahydrofuran bei

Rückflusstemperatur gerührt. Nach 3 Stunden wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=97:3) gereinigt.

Ausbeute: 1,9 g (92 % d. Th) weisser Schaum

R<sub>f</sub>: 0,25 (Chloroform:MeOH=97:3)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.67 (m, 2H), 6.01 (d, 1H), 5.88 (m, 2H), 5.50 (b, 1H), 5.31 (d, 1H), 5.09 (t, 2H), 4.02 (d, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (t, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.22 (t, 1H), 1.88 (d, 1H), 1.75 (t, 1H);

ATP-NMR (DMSO): δ 181.6 (s), 148.7 (s), 145.3 (s), 134.2 (d), 132.8 (d), 126.8 (s), 126.4 (d), 1120.3 (d), 117.2 (s), 111.5 (d), 88.7 (d), 63.4 (d), 56.4 (q), 54.0 (t), 51.4 (s), 48.9 (t), 48.7 (t), 36.7 (t), 32.4 (t);

#### Beispiel 21

(4aS,6S,8aS)-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (Ia Y<sub>1</sub>=H, Y<sub>2</sub>=OH, X=H, Z<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>NO)

2,2 g (-)-Epi-Norgalanthamin (Ia Y<sub>1</sub>=H, Y<sub>2</sub>=OH, X=H, Z<sub>1</sub>=H) und 1,05 g Natriumcyanid werden in 112 ml Wasser bei Raumtemperatur gerührt und mit 16 ml 2N HCl portionsweise versetzt. Nach 24 Stunden wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit 2x2 ml Wasser nachgewaschen und im Vakuumtrockenschrank 18 Stunden bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 0,56 g (22 % d. Th)

Smp: 168-173 °C

R<sub>f</sub>: 0,25 (Chloroform:MeOH=9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 6.62 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 4.47 (b, 1H), 4.26 (t, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.59 (t, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ 147.6 (s), 143.8 (s), 135.1 (s), 134.2 (s), 133.3 (d), 127.2 (d), 120.3 (d), 112.0 (d), 88.7 (d), 62.2 (d), 56.4 (q), 53.8 (t), 49.0 (s), 47.4 (t), 41.1 (t), 32.9 (t);



**Beispiel 22**

(4aS,6S,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(3-Methylbut-2-en-1-yl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ia  $Y_1=H$ ,  $Y_2=OH$ ,  $X=H$ ,  $Z_1=C_5H_9$ )

2,0 g (-)-Epi-Norgalanthamin (Ia  $Y_1=H$ ,  $Y_2=OH$ ,  $X=H$ ,  $Z_1=H$ ), 2,02 g Kaliumcarbonat und 1,0 ml 3,3-Dimethylallylbromid werden in 80 ml Acetonitril bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach 48 Stunden wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 200 ml 2N HCl und 50 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen wird die organische Phase entsorgt. Die wässrige Phase wird mit Ammoniak-Lösung basisch eingestellt und mit 3x100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=9:1) gereinigt.

Ausbeute: 1,93 g (77 % d. Th)

Smp: 36-48 °C

$R_f$ : 0,2 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=90:9:1)

$^1H$ -NMR (DMSO):  $\delta$  6.63 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.01 (d, 1H), 5.67 (d, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.04 (d, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.24 (b, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.58 (d, 1H), 3.21 (t, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.01 (dt, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (dt, 1H), 1.43 (s, 3H);

$^{13}C$ -NMR (DMSO):  $\delta$  147.1 (s), 144.0 (s), 134.4 (s), 133.5 (d), 130.6 (s), 126.7 (d), 123.2 (d), 121.1 (d), 112.1 (d), 88.7 (d), 62.2 (d), 57.8 (s), 56.3 (q), 51.8 (t), 50.4 (s), 48.6 (t), 41.0 (t), 40.0 (t), 39.7 (t), 26.6 (q), 18.8 (q);

**Beispiel 23**

(4aS,6S,8aS)-1-Bromo-11-(4-brombenzyl)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ia  $Y_1=H$ ,  $Y_2=OH$ ,  $X=H$ ,  $Z_1=C_7H_4Br$ )

2,0 g (-)-Epi-Norgalanthamin (Ia  $Y_1=H$ ,  $Y_2=OH$ ,  $X=H$ ,  $Z_1=H$ ), 6,0 g Kaliumcarbonat und 1,92 g 4-Brombenzylbromid werden in 40 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur gerührt. Nach 12 Stunden wird

die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, der Niederschlag abfiltriert und unter Vakuum eingeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=95:5) gereinigt.

Ausbeute: 1,81 g (56 % d. Th)

Smp: 77-100 °C

R<sub>f</sub>: 0,3 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=90:9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 7.47 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.69 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 4.56 (b, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.50 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 2.95 (d, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.13 (t, 1H), 1.62 (t, 1H), 1.48 (d, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ 147.3 (s), 144.2 (s), 139.6 (s), 134.2 (s), 133.6 (d), 131.9 (2d), 131.6 (2d), 130.2 (s), 126.6 (d), 121.8 (d), 120.6 (s), 112.2 (d), 88.6 (d), 62.2 (d), 57.6 (t), 55.3 (q), 51.6 (t), 48.7 (s), 41.0 (t), 34.0 (t), 33.0 (t);

#### Beispiel 24

(4aR,6R,8R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ib Y<sub>1</sub>=H, Y<sub>2</sub>=OH, X=H, Z<sub>1</sub>=H)

10 g (+)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, werden in 400 ml 2 %-iger HCl-Lösung unter Rückflussskühlung bei Siedetemperatur gerührt. Nach 3 Stunden wird die Reaktionsmischung abgekühlt, mit cc Ammoniak-Lösung basisch eingestellt und der ausgefallene Niederschlag abgetrennt.

Ausbeute: 7,6 g (76 % d. Th)

Smp: 166-168 °C

R<sub>f</sub>: 0,2 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=90:9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.70 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.68 (b, 2H), 3.95 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.32 (d, 1H), 3.20 (t, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.90 (d, 1H), 1.82 (dt, 1H), 1.59 (dt, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 147.5 (s), 144.2 (s), 133.5 (s), 133.4 (s), 132.5 (d), 126.9 (d), 120.5 (d), 111.2 (d), 88.9 (d), 63.0 (d), 56.3 (q), 54.1 (t), 49.0 (s), 47.6 (t), 41.4 (t), 32.7 (t);

**Beispiel 25**

(4aR,6R,8aR)-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (Ib  $Y_1=H$ ,  $Y_2=OH$ ,  $X=H$ ,  $Z_1=CH_2NO$ )

2,2 g (+)-Epi-norgalanthamin (Ib  $Y_1=H$ ,  $Y_2=OH$ ,  $X=H$ ,  $Z_1=H$ ) werden in 112 ml bidestilliertem Wasser gelöst, mit 2N HCl auf pH=3 eingestellt, 1,05g NaOCN zugegeben, und der pH-Wert neuerlich mit 2N HCl auf 3 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und bei 50 mbar und 60 °C im Vakuumtrockenschrank 20 Stunden lang getrocknet. Die erhaltenen 2,2g an Rohprodukt werden in 15 ml MeOH durch Erhitzen auf Rückfluss gelöst, eine Stunde im Eisbad gerührt und filtriert.

Ausbeute: 1,1g (43,2 % d. Th.) weiße Kristalle

FP: 208-214°C

$R_f$ : 0,45 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=90:9:1)

$^1H$ -NMR (DMSO):  $\delta$  6.72 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.87 (b, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.69 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.88 (dt, 1H), 1.62 (m, 2H);

$^{13}C$ -NMR (DMSO):  $\delta$  158.3 (s), 147.8 (s), 144.2 (s), 133.6 (d), 133.5 (s), 131.1 (s), 126.8 (d), 121.3 (d), 112.0 (d), 88.5 (d), 62.2 (d), 56.4 (q), 48.7 (t), 45.5 (s), 41.0 (t), 37.9 (t), 32.8 (t);

**Beispiel 26**

(4aR,6R,8aR)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-ethyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ib  $Y_1=H$ ,  $Y_2=OH$ ,  $X=H$ ,  $Z_1=C_2H_5$ )

1,35 g (+)-Epi-Norgalanthamin (Ib  $Y_1=H$ ,  $Y_2=OH$ ,  $X=H$ ,  $Z_1=H$ ), 2,0 g Kaliumcarbonat und 0,8 ml Ethylbromid werden in 50 ml Tetrahydrofuran bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach 70 Stunden wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 50 ml Wasser und mit 50 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 2x50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über

32

Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=95:4,5:0,5) gereinigt.

Ausbeute: 1,0 g (67,2 % d. Th)

Smp: 135-136 °C

R<sub>f</sub>: 0,2 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=95:4,5:0,5)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 6.63 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 5.68 (d, 1H), 4.95 (b, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.27 (b, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (d, 1H), 3.29 (t, 1H), 3.08 (d, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.03 (t, 1H), 1.62 (t, 1H), 1.57 (d, 1H), 0.91 (t, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ 147.2 (s), 144.0 (s), 134.1 (s), 133.5 (d), 130.3 (s), 126.7 (d), 121.8 (d), 112.1 (d), 88.6 (d), 62.2 (d), 56.9 (d), 56.3 (q), 51.7 (t), 48.7 (s), 45.5 (t), 33.7 (t), 33.0 (t), 13.5 (q);

### Beispiel 27

Methyl(4aR,6R,8aR)-N11-cyano-6-hydroxy-3-methoxy-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboximidothioat (Ib Y<sub>1</sub>=H, Y<sub>2</sub>=OH, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

2,5 g (+)-Epi-Norgalanthamin (Ib Y<sub>1</sub>=H, Y<sub>2</sub>=OH, X=H, Z<sub>1</sub>=H) und 1,05 g Dimethyl-N-cyandithioiminocarbonat werden in 80 ml Ethanol und 20 ml Dimethylformamid bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach 21 Stunden wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=98:2) gereinigt.

Ausbeute: 0,72 g (20,5 % d. Th)

Smp: 78-79 °C

R<sub>f</sub>: 0,35 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=90:9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 6.72 (m, 2H), 6.12 (d, 1H), 5.72 (d, 1H), 5.05 (m, 2H), 6.19 (m, 2H), 4.26 (b, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.32 (b, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.65 (m, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ 148.0 (s), 144.9 (s), 134.1 (d), 133.0 (s), 127.3 (s), 126.3 (d), 121.7 (d), 115.5 (s), 115.0 (s), 112.3 (d), 88.2 (d), 62.0 (d), 56.4 (q), 48.4 (t), 41.0 (s), 40.9 (t), 40.8 (t), 32.7 (t), 16.6 (q);

**Beispiel 28**

(4aR,6R,8aR)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-amin, Dihydrochloride

3,0 g (+)-Galanthamin, hergestellt nach Kametani, Heterocycles 4, 1111, 1976, sowie 3,3 g Triphenylphosphin und 18 ml Stickstoffwasserstoffsäure (1,06 mol/lit in Benzol) werden in 225 ml Tetrahydrofuran aufgelöst, bei Raumtemperatur mit 7,0 ml Azodicarbonsäurediethylester (40 % in Toluol) versetzt und intensiv gerührt. Nach 20 Stunden wird die Reaktionsmischung mit 150 ml 2N HCl versetzt, eine Stunden intensiv gerührt, die organische Phase abgetrennt, und die wässrige Phase mit 2x50 ml Ethylacetat gewaschen. Der pH-Wert der wässrigen Phase wird mit Ammoniak-Lösung auf 12 gestellt und die trübe Suspension mit 3x80 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=95:4,5:0,5) gereinigt. Das erhaltene Öl wird in Isopropanol aufgelöst und das Hydrochlorid-Salz aus etherischer HCl gefällt.

Ausbeute: 1,54 g (41 % d. Th)

Smp: 235-250 °C

R<sub>f</sub>: 0,45 freie Base (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=95:4,5:0,5)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.69 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.62 (b, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (d, 1H), 3.29 (t, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (dt, 1H), 1.85 (dt, 1H), 1.67 (d, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 146.9 (s) 144.3 (s) 132.8 (s), 129.8 (s), 129.3 (d), 126.9 (d), 122.1 (d), 111.5 (d), 87.9 (d), 60.8 (d), 56.3 (q), 54.4 (t), 53.8 (q), 48.6 (s), 42.5 (d), 34.7 (t), 29.1 (t);

**Beispiel 29**

(4aR,6S,8aR)-11-(3-hydroxypropyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ib Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O)

1,3 g (+)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, sowie 2,6 g Kaliumcarbonat und 0,65 ml 3-

34

Brom-1-propanol werden in 70 ml Acetonitril bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach 48 Stunden wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 90 ml Wasser und mit 40 ml Chloroform versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 2x30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=9:1) gereinigt.

Ausbeute: 0,86 g (54,5 % d. Th) harziges Öl

R<sub>f</sub>: 0,45 (Chloroform:MeOH=9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.66 (m, 2H), 6.05 (m, 2H), 4.59 (b, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (t, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.75 (m, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.59 (m, 2H);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 146.2 (s) 144.7 (s) 133.5 (s), 128.7 (s), 128.2 (d), 127.0 (d), 122.7 (d), 111.6 (d), 89.1 (d), 64.8 (t), 62.4 (d), 57.8 (d), 56.3 (q), 52.4 (t), 52.1 (t), 48.7 (s), 33.3 (t), 30.3 (t), 27.9 (t);

### Beispiel 30

(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carbothioamide (Ib  
Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=H, Z<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>NO)

2,2 g (+)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, werden in 112 ml bidestilliertem Wasser gelöst, mit 2N HCl auf pH=3 eingestellt, 1,05g NaOCN zugegeben und der pH-Wert neuerlich mit 2N HCl auf 3 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit konz. Ammoniak-Lösung basisch eingestellt und 3x mit je 40 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Die erhaltenen 2,5 g werden an 170 g Kieselgel mit dem Laufmittel Chloroform:Methanol=95:5 säulenchromatographisch gereinigt, und die gereinigten Fraktionen eingedampft.

Ausbeute: 1,08 g (42,4%d. Th.) weiße Kristalle

FP: 101-114°C

R<sub>f</sub>: 0,29 (Chloroform:MeOH=95:5)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 6.75 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.87 (b, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.78 (dd, 1H), 5.60 (d, 1H), 4.54 (b, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 2.29 (d, 1H), 2.05 (dd, 1H), 1.78 (t, 1H), 1.60 (d, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ 158.3 (s), 147.6 (s), 144.2 (s), 133.1 (d), 131.1 (s), 129.0 (d), 127.8 (d), 121.1 (d), 111.9 (d), 87.3 (d), 60.6 (d), 56.4 (q), 51.0 (t), 48.6 (s), 45.5 (t), 38.1 (t), 31.6 (t);

### Beispiel 31

(4aS,6S,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-benzoyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

#### Stufe 1

Eine Lösung von 6,0 g (+)-Galanthamin, hergestellt nach Kametani, Heterocycles 4, 1111, 1976), in 42 ml Eisessig wird mit einer Mischung von 12,7 ml Salpetersäure und 21 ml Eisessig bei 0-5 °C tropfenweise versetzt. Nach 15 min wird die Reaktionsmischung auf 100 ml Wasser getropft, der pH-Wert mit Ammoniak-Lösung auf 12 gestellt und mit 100 ml Chloroform versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 3x50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=95:5) gereinigt.

Ausbeute: 1,47 g (19,4 % d. Th) braunes Öl

R<sub>f</sub>: 0,25 (Chloroform:MeOH=95:5)

#### Stufe 2

1,47 g des aus Stufe 1 erhaltenen Produktes, 2,94 g Zinkpulver und 1,47 g CaCl<sub>2</sub> werden in 44 ml Ethanol und 22 ml Wasser bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach 3 Stunden wird der erhaltene Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=90:9:1) gereinigt.

Ausbeute: 0,36 g (43,4 % d. Th)

Smp: 166-167 °C

R<sub>f</sub>: 0,3 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=90:9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 6.18 (s, 1H), 6.04 (d, 1H), 5.78 (dd, 1H), 4.41 (b, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.33 (b, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.55 (d, 1H), 3.18 (t, 1H), 2.87 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (d, 1H), 1.98 (d, 1H), 1.89 (t, 1H), 155 (d, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ 158.3 (s), 147.6 (s), 144.2 (s), 133.1 (d), 131.1 (s), 129.0 (d), 127.8 (d), 121.1 (d), 111.9 (d), 87.3 (d), 60.6 (d), 56.4 (q), 51.0 (t), 48.6 (s), 45.5 (t), 38.1 (t), 31.6 (t);

### Beispiel 32

2-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-1-methyl-1-(3-phenoxyphenyl)-ethane Hydrochloride (Ia Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O)

#### Stufe 1

3,63 g (+/-)-2-[3-Phenoxyphenyl]-1-propansäure werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, 700 mg Lithiumaluminiumhydrid zugegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden vorsichtig 50 ml Wasser zugetropft, 1 Stunde gerührt und filtriert. Das klare Filtrat wird 3mal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 2,4 g (70 % d. Th.) farbloses Öl

R<sub>f</sub>.. 0,36 (Petrolether:Ethylacetat=4:1)

#### Stufe 2

3,15 g Triphenylphosphin werden in 90ml Tetrahydrofuran gelöst, 0,6ml Brom zugetropft und zur entstandenen Suspension 2,4 g (+/-)-2-[3-Phenoxyphenyl]-1-propanol aus Stufe 1 in festem Zustand zugegeben. Nach 30 Minuten werden 100 ml Wasser zugegeben, 3mal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das klare Filtrat durch eine kurze Kieselgelsäule gesaugt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels werden 2,7 g (88 % d. Th.) eines farblosen Öles erhalten. Das entstandene (+/-)-2-[3-Phenoxyphenyl]-1-Brompropan wurde sofort für die nächste Stufe verwendet.



## Stufe 3

4,56 g (-)-Norgalanthamin HCl, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, sowie 4g 3-(1-Brom-2-Propyl)-diphenylether und 9,97g Kaliumcarbonat werden in 53 ml Acetonitril bei 85°C 40 Stunden lang gerührt. Die Suspension wird in 10 ml Wasser gegossen und 3mal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird diese filtriert und eingedampft und die erhaltenen 4,5 g an 400 g Kieselgel mit Ethylacetat säulenchromatographisch gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen werden vom Lösungsmittel befreit, in 50 ml Diethylether aufgenommen, und das Hydrochlorid mit etherischer HCl ausgefällt.

Ausbeute: 1,5 g (19 % d. Th.)

Smp: 109-115°C

R<sub>f</sub>: 0,67 (Ethylacetat)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.89 (m, 3H), 6.62 (m, 2H), 6.04 (m, 2H), 4.60 (b, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (t, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.25 (m, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 157.3 (s), 157.2 (s), 157.0 (s), 148.3 (s), 148.2 (s), 145.8 (s), 144.0 (s), 133.2 (s), 133.1 (s), 129.9 (s), 129.6 (d), 129.5 (d), 129.4 (d), 127.5 (d), 127.4 (d), 127.0 (d), 123.0 (d), 122.9 (d), 122.2 (d), 122.1 (d), 121.9 (d), 121.8 (d), 118.7 (d), 118.6 (d), 111.0 (d), 88.7 (d), 62.1 (d), 58.0 (t), 57.0 (t), 55.9 (q), 52.3 (t), 51.2 (t), 48.5 (s), 48.4 (s), 37.9 (d), 37.7 (d), 32.8 (t), 32.5 (t), 29.9 (t), 20.0 (q), 19.5 (q);

**Beispiel 33**

(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-benzoyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ia Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O)

2,0 g (-)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, wird in 50 ml Acetonitril unter leichtem Erwärmen aufgelöst und auf 0-10 °C abgekühlt. Die Reaktionsmischung wird mit 3,0 g Kaliumcarbonat und 0,9 ml Benzoylchlorid versetzt und bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach

einer Stunde wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 50 ml Wasser und 20 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 3x20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2x20 ml 1N HCl und 1x20 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde aus 2-Butanon und tert.-Butylmethylether (MTBE) kristallisiert.

Ausbeute: 1,76 g (63,7 % d. Th)

Smp: 152-154 °C

R<sub>f</sub>: 0,75 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=95:4,5:0,5)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 7.39 (m, 4H), 7.11 (d, 1H), 6.72 (b, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.09 (m, 1H), 5.81 (b, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.55 (b, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.09 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 2.32 (t, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.89 (b, 1H), 1.70 (m, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ 171.0 (s), 147.8 (s), 144.5 (s), 137.5 (s), 133.3 (s), 130.1 (d), 129.7 (s), 129.4 (d), 129.3 (d), 129.0 (d), 127.7 (d), 127.5 (d), 121.6 (d), 120.3 (d), 112.3 (d), 87.3 (d), 60.5 (d), 56.4 (q), 54.2 (t), 48.5 (s), 44.0 (t), 37.4 (t), 31.4 (t);

#### Beispiel 34

2-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)acetamide (Ia  
Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=H; Z<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NO)

3,0 g (-)-Norgalanthamin HCl, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, sowie 3,0 g Kaliumcarbonat und 1,4 g 2-Bromacetamid werden in 50 ml Acetonitril unter Rückfluss gerührt. Nach 3 Stunden wird der erhaltene Niederschlag warm abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethanol auskristallisiert.

Ausbeute: 1,74 g (54,4 % d. Th)

Smp: 107-113 °C

R<sub>f</sub>: 0,5 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=89:10:1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 7.18 (d, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.71 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.81 (dd, 1H), 4.48 (b, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.19 (d,

39

<sup>1</sup>H), 4.05 (b, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (d, 1H), 3.28 (t, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.88 (d, 1H), 2.27 (d, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.93 (t, 1H), 1.46 (d, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ 173.2 (s), 147.1 (s), 144.3 (s), 133.6 (s), 130.2 (s), 129.2 (d), 127.7 (d), 121.9 (d), 112.1 (d), 87.6 (d), 60.8 (d), 58.5 (t), 56.4 (q), 56.3 (t), 52.6 (s), 48.6 (t), 35.1 (t), 31.7 (t);

**Beispiel 35**

3-[(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl]-2-methyl-1-(4-methyl-phenyl)propan-1-on, Hydrochloride (Ia Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O)

6,0 g (-)-Norgalanthamin HCl, welches gemäß der WO-A-017/4820 hergestellt wurde, sowie 3,3 g 4-Methylpropiophenon, 6,0 ml 1,3-Dioxolan und 0,2 ml 2N HCl werden unter Rückfluss gerührt. Nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit 100 ml Wasser und mit 50 ml Ethylacetat versetzt. Der pH-Wert der wässrigen Phase wird mit Ammoniak-Lösung auf 9 eingestellt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 3x50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1x20 ml gesättigter NaCl-Lösung (brine) und 1x20 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt und das Produkt durch Säulenchromatographie (Ethylacetat : n-Hexan=1:1 zu 8:2) gereinigt. Die erhaltene Substanz wird in Ethylacetat aufgenommen und das Hydrochlorid-Salz mit etherischer HCl gefällt.

Ausbeute: 4,4 g (48 % d. Th)

Smp: 143-151 °C

R<sub>f</sub>: 0,4 (Chloroform:MeOH=97:3)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.68 (m, 2H), 6.05 (m, 2H), 4.61 (b, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.30 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 1.49 (d, 1H), 1.15 (m, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 203.4 (s), 145.9 (s), 144.2 (s), 143.8 (s), 134.4 (s), 133.3 (s), 129.7 (s), 129.3 (d), 129.2 (d), 128.4 (d), 128.3 (d), 127.6 (d), 126.9 (d), 122.0 (d), 111.1 (d), 88.7 (d), 62.1

40

(d), 57.8 (t), 55.9 (q), 54.1 (t), 52.2 (t), 48.5 (s), 39.1 (d), 32.9 (t), 29.9 (t), 21,6 (q), 16.5 (q);

**Beispiel 36**

1-[(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl]-2-(1-piperidyl)ethane-1-on (Ia  $Y_1=OH$ ,  $Y_2=H$ ,  $X=H$ ,  $Z_1=C_7H_{12}NO$ )

3,0 g (-)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-017/4820 hergestellt wurde, sowie 1,86 ml Triethylamin und 0,6 ml Chloracetylchlorid werden in 150 ml Tetrahydrofuran bei 0 °C gerührt. Nach 10 min wird die Reaktionsmischung mit 3,0 g Kaliumcarbonat und 0,93 ml Piperidin versetzt und bei 90 °C weitergerührt. Nach 48 Stunden wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 50 ml Wasser und 50 ml Chloroform versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 2x30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=95:5) gereinigt.

Ausbeute: 2,06 g (47,1 % d. Th) harziges Öl

$R_f$ : 0,3 (Chloroform:MeOH=:9:1)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.69 (m, 2H), 5.98 (m, 2H), 5.19 (d, 1H), 4.56 (b, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.27 (d, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.41 (m, 5H), 2.06 (d, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.75 (d, 1H), 1.50 (m, 4H), 1.39 (b, 1H);

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  196.5 (s), 146.8 (s), 144.6 (s), 132.5 (s), 128.7 (s), 128.0 (s), 128.2 (d), 126.5 (d), 122.0 (d), 111.3 (d), 88.4 (d), 62.3 (t), 61.8 (d), 55.9 (d), 55.8 (q), 55.6 (t), 52.2 (s), 45.0 (t), 38.6 (t), 35.7 (t), 29.9 (t), 25.8 (t), 23.9 (t);

**Beispiel 37**

(4aS,6R,8aS)-3-methoxy-11-(2-pyrimidinyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ia  $Y_1=OH$ ,  $Y_2=H$ ,  $X=H$ ,  $Z_1=C_4H_3N_2$ )

2,0 g (-)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-017/4820 hergestellt wurde, sowie 2,45 g  $NaHCO_3$  und 0,88 ml 2-Chlorpyrimidin werden in 120 ml Ethanol bei Siedetemperatur

41

gerührt. Nach 44 Stunden wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 120 ml Wasser und 100 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 2x100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=98:2) gereinigt

Ausbeute: 1,26 g (49 % d. Th)

Smp: 232-235 °C

R<sub>f</sub>: 0,7 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=89:10:1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 8.28 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.82 (dd, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.30 (b, 1H), 4.11 (b, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 2.28 (d, 1H), 2.02 (d, 1H), 1.81 (t, 1H), 1.72 (d, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ 161.2 (s), 158.7 (d), 147.6 (s), 144.1 (s), 133.3 (s), 130.6 (s), 129.0 (2d), 128.0 (d), 121.9 (d), 112.0 (d), 110.7 (d), 87.2 (d), 60.6 (d), 56.4 (q), 51.3 (t), 48.7 (s), 45.5 (t), 36.6 (t), 31.5 (t);

### Beispiel 38

1-[(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl]-3-(1-pyrrolidyl)propan-1-on (Ia Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NO)

2,0 g (-)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-017/4820 hergestellt wurde, sowie 0,86 ml Triethylamin und 0,76 ml 3-Brompropionsäurechlorid werden in 130 ml Aceton bei Raumtemperatur gerührt. Nach 60 min wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit 100 ml 2N HCl-Lösung und 50 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Mutterlauge mit 2x50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Der ölige Rückstand wird in 50 ml Acetonitril aufgenommen, mit 5 ml Pyrrolidin versetzt und bei Siedetemperatur gerührt. Nach 8 Stunden wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und der Rückstand mit 30 ml 25 %-iger Ammoniak-Lösung und 30 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die

42

wässrige Mutterlauge mit 2x30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=89:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 1,4 g (48,0 % d. Th)

Smp: 56-63 °C

R<sub>f</sub>: 0,25 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=89:10:1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 6.81 (b, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.79 (dd, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.08 (b, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.43 (b, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.38 (m, 6H), 2.06 (d, 1H), 1.82 (t, 1H), 1.62 (m, 4H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ 171.3 (s), 147.9 (s), 144.6 (s), 133.0 (s), 129.7 (s), 129.2 (d), 127.7 (d), 121.5 (d), 112.1 (d), 87.4 (d), 60.6 (d), 56.4 (q), 52.3 (2t), 48.6 (s), 46.5 (t), 44.5 (t), 39.2 (t), 37.2 (t), 32.8 (t), 31.5 (t), 23.9 (2t);

### Beispiel 39

((4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl)gamma-oxo-butyric acid (Ia Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>)

2,0 g (-)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-017/4820 hergestellt wurde, sowie 1,53 ml Triethylamin und 0,76 g Bersteinsäureanhydrid werden in 70 ml Tetrahydrofuran bei Siedetemperatur gerührt. Nach einer Stunde wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 100 ml 1N HCl und 100 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 2x50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 1,4 g (51,28 % d. Th)

Smp: 156-158 °C

R<sub>f</sub>: 0,7 (Ethylacetat:Ameisensäure=99:1)

43

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 11.95 (b, 1H, OH), 6.81 (b, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.85 (dd, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.09 (b, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.25 (t, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.35 (m, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.80 (b, 1H), 1.65 (m, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ 174.8 (s), 171.2 (s), 147.9 (s), 144.6 (s), 133.0 (s), 129.5 (s), 129.2 (d), 127.7 (d), 121.4 (d), 112.1 (d), 87.3 (d), 60.6 (d), 56.3 (q), 51.9 (t), 48.6 (s), 46.4 (t), 39.7 (t), 31.5 (t), 29.8 (t), 28.5 (t);

**Beispiel 40**

1-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-2-[2-(2,6-dichloranilino)]-phenylethane (Ia Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O)

**Stufe 1**

6,75 g o-(2,6)-Dichloranilino)-phenethylalkohol, welches gemäß der DE -A-2007700 hergestellt wurde, werden zu einer Suspension von 7,12 g Triphenylphosphin und 1,36 ml Brom in 100 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur portionsweise zugegeben. Nach einer halben Stunde werden 100 ml Wasser zugesetzt, 3mal mit je 25 ml Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und bis auf 40 ml eingeengt. Nach Zugabe von 100 ml n-Hexan und Rühren im Eisbad für eine halbe Stunde wird das ausgefallene Triphenylphosphinoxid abfiltriert. Das klare Filtrat wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Es verblieben 8,2 g eines gelblichen Öles, das ohne weitere Reinigung direkt in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

**Stufe 2**

2,16 g (-)-Norgalanthamin HCl, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, sowie 2,7g (2,6-Dichlorphenyl)-2-(2-Bromethyl)-phenylamin und 4,72 g Kaliumcarbonat werden in 25 ml Acetonitril bei Raumtemperatur 24 Stunden lang gerührt. Danach wird die Suspension in 100 ml Wasser gegossen und 3mal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und anschließendem Filtrieren wird das Lösungsmittel abdestilliert. Die erhaltenen 4 g werden an 200 g Kieselgel mit Ethylacetat säulenchromatographisch gereinigt, und die produkthältigen Fraktionen eingedampft. Eine Fällung des

Hydrochloridsalzes mit etherischer HCl der verbliebenen 800 mg in 15 ml Diethylether bei 0°C liefern 830 mg, die aus 30 ml Ethanol umkristallisiert wurden.

Ausbeute: 700 mg (16 % d. Th.) weiße Kristalle

Smp: 163-165 °C

R<sub>f</sub>: 0,5 (Chloroform: MeOH= 9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42 (b, 1H, NH), 7.35 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.05 (td, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.88 (td, 1 H), 6.64 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 6.03 (dd, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.48 (td, 1H), 3.29 (dt, 1H), 2.89 (m, 4H), 2.71 (ddd, 1H), 2.42 (b, 1H, OH), 2.13 (td, 1H), 2.01 (ddd, 1H), 1.51 (ddd, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 145.8 (s), 144.2 (s), 142.8 (s), 137.9 (s), 133.2 (s), 139.5 (s), 130.5 (d), 130.3 (s), 128.8 (d), 128.5 (s), 127.7 (d), 126.8 (d), 126.7 (d), 124.1 (d), 122.3 (d), 120.9 (d), 116.3 (d), 110.9 (d), 88.7 (d), 62.0 (t), 57.3 (t), 55.7 (q), 52.5 (t), 52.0 (t), 48.4 (s), 32.5 (t), 30.7 (t), 29.9 (t);

#### Beispiel 41

(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(4-bromobenzoyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ia Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O)

2,0 g (-)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, sowie 4,0 g Kaliumcarbonat und 1,65 g 4-Brombenzoesäurechlorid werden in 70 ml Acetonitril bei Siedetemperatur gerührt. Nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 100 ml Wasser und 100 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 2x50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=95:5) gereinigt

Ausbeute: 3,3 g (99 % d. Th)

Smp: 98-112 °C

R<sub>f</sub>: 0,35 (Chloroform:MeOH=9:1)



45

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.08 (td, 1H), 5.98 (d, 1H), 4.90 (b, 1H), 4.68 (b, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 2.73 (dt, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.93 (d, 1H), 1.71 (b, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.9 (s), 147.2 (s), 145.0 (s), 135.5 (s), 133.1 (s), 131.8 (2d), 128.9 (2d), 182.5 (d), 128.4 (s), 126.8 (d), 124.3 (s), 121.0 (d), 112.0 (d), 88.8 (d), 62.2 (t), 56.3 (q), 54.9 (t), 48.7 (s), 44.5 (t), 36.6 (t), 30.2 (t);

#### Beispiel 42

(4aS,6R,8aS)-11-(4,6-dichloro-1,3,5,-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ia  $\text{Y}_1=\text{OH}$ ,  $\text{Y}_2=\text{H}$ ,  $\text{X}=\text{H}$ ,  $\text{Z}_1=\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}$ )

Eine Lösung von 1,32 g Cyanurchlorid in 32 ml Aceton wird auf 70 ml Eiswasser gegossen und bei 0 °C mit 2,0 g (-)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, versetzt. Die Reaktionsmischung wird mit 4,0 ml 2N Natriumhydroxid-Lösung versetzt und bei Siede-temperatur gerührt. Nach 40 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gekühlt und mit 60 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Mutterlauge mit 2x60 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=98:2) gereinigt

Ausbeute: 1,58 g (51 % d. Th)

Smp: 245-149 °C

$R_f$ : 0,75 (Chloroform:MeOH=9:1)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO):  $\delta$  6.79 (b, 2H), 6.19 (d, 1H), 5.81 (dd, 1H), 5.12 (d, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.49 (b, 1H), 4.10 (b, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.29 (d, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.80 (m, 2H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO):  $\delta$  170.0 (s), 169.9 (s), 164.3 (s), 147.9 (s), 144.7 (s), 132.9 (s), 129.4 (d), 127.6 (d), 127.5 (s), 121.8 (d), 112.2 (d), 87.0 (d), 60.4 (d), 56.4 (q), 52.1 (t), 48.5 (s), 46.6 (t), 40.0 (t), 31.4 (t);

**Beispiel 43**

(4aS,6R,8aS)-11-(4-Brombenzyl)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ia  $Y_1=OH$ ,  $Y_2=H$ ,  $X=H$ ,  $Z_1=C_7H_6Br$ )

3,0 g (-)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, sowie 3,0 g Kaliumcarbonat und 2,5 g 4-Brombenzylbromid werden in 70 ml Acetonitril bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 Stunden wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand mit 100 ml Wasser und 40 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Mutterlauge mit 2x40 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=99:1) gereinigt

Ausbeute: 3,0 g (70,2 % d. Th)

Smp: 148-149 °C

$R_f$ : 0,8 (Chloroform:MeOH=9:1)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.53 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.03 (d, 1H), 4.68 (b, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.66 (d, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.41 (t, 1H), 3.18 (d, 1H), 2.71 (dd, 1H), 2.44 (d, 1H), 2.15 (dd, 1H), 2.03 (dd, 1H), 1.65 (d, 1H);

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  146.3 (s), 144.5 (s), 138.4 (s), 133.7 (s), 131.8 (2d), 131.0 (2d), 129.8 (s), 128.1 (d), 127.2 (d), 122.5 (d), 121.2 (s), 111.6 (d), 89.2 (d), 62.5 (t), 57.7 (t), 56.3 (q), 56.0 (t), 52.2 (t), 48.9 (s), 33.9 (t), 30.4 (t);

**Beispiel 44**

Ethyl-2-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)acetate (Ia  $Y_1=OH$ ,  $Y_2=H$ ,  $X=H$ ,  $Z_1=C_4H_7O_2$ )

2,0 g (-)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, sowie 4,0 g Kaliumcarbonat und 1,0 ml Bromessigsäureethylester werden in 50 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur gerührt. Nach 16 Stunden wird der Niederschlag abfiltriert, das Filtrat mit 100 ml Wasser und 50 ml Ethylacetat

47

versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Mutterlauge mit 2x50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (reines Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 1,46 g (55,5 % d. Th)

Smp: 75-78 °C

R<sub>f</sub>: 0,8 (Ethylacetat)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 6.69 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.80 (dd, 1H), 4.49 (b, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.23 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.28 (d, 1H), 2.07 (td, 1H), 1.93 (t, 1H), 1.58 (d, 1H), 1.18 (t, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ 171.4 (s), 147.1 (s), 144.2 (s), 133.6 (s), 130.1 (s), 129.2 (d), 127.8 (d), 121.7 (d), 112.2 (d), 87.7 (d), 60.7 (d), 60.6 (t), 58.0 (t), 56.3 (q), 54.6 (t), 52.5 (t), 48.6 (s), 35.1 (t), 31.9 (t), 15.0 (q);

#### Beispiel 45

2-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)acetic acid (Ia  
Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)

#### Stufe 1

2,0 g (-)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, sowie 4,0 g Kaliumcarbonat und 1,0 ml Bromessigsäureethylester werden in 50 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur gerührt. Nach 16 Stunden wird der Niederschlag abgetrennt, das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand mit 100 ml Wasser und 50 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Mutterlauge mit 2x50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Man erhält 2,8 g schaumartiges Material.

#### Stufe2

1,6 g des aus Stufe 1 erhaltenen Produktes werden in 24 ml Ethanol aufgelöst, mit 3,2 ml 2N Natriumhydroxid-Lösung versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 30 min wird die klare Lösung mit 4,8

48

g IRA-120 Ionenaustauscher versetzt und noch 10 min weitergerührt. Der Ionenaustauscher wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus einer Mischung von Methanol und tert.-Butyl-methylether (MTBE) auskristallisiert.

Ausbeute: 0,8 g weißes Pulver

Smp: 144-161 °C

R<sub>f</sub>: 0,2 (Chloroform:MeOH=6:4)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 6.69 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.80 (dd, 1H), 4.49 (b, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.23 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.28 (d, 1H), 2.07 (td, 1H), 1.93 (t, 1H), 1.58 (d, 1H), 1.18 (t, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ 171.4 (s), 147.1 (s), 144.2 (s), 133.6 (s), 130.1 (s), 129.2 (d), 127.8 (d), 121.7 (d), 112.2 (d), 87.7 (d), 60.7 (d), 60.6 (t), 58.0 (t), 56.3 (q), 54.6 (t), 52.5 (t), 48.6 (s), 35.1 (t), 31.9 (t), 15.0 (q);

#### Beispiel 46

(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-(2-methyl-prop-2-enyl)-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, Hydrochloride (Ia Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)

2,0 g (-)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, sowie 2,02 g Kaliumcarbonat, 1,27 g Kaliumjodid und 0,85 ml 3-Chlor-2-methyl-1-propen werden in 80 ml Aceton bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach 4 Stunden wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 200 ml 2N HCl und 50 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen wird die organische Phase entsorgt. Die wässrige Phase wird mit 30%-iger Natriumhydroxid-Lösung basisch eingestellt und mit 3x100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=95:5) gereinigt. Das erhaltene Öl wird in Ethanol aufgelöst und das Hydrochlorid-Salz mit etherischer HCl ausgefällt.

Ausbeute: 2,38 g (99 % d. Th)

Smp: 233-234 °C

R<sub>f</sub>: 0,8 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=89:10:1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 6.88 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.93 (d, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.12 (b, 1H), 3.95 (b, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (m, 3H), 2.29 (d, 1H), 2.10 (d, 2H), 1.93 (d, 3H), 1.58 (d, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ 147.4 (s), 145.8 (s), 136.5 (s), 134.1 (s), 130.9 (d), 126.3 (d), 123.5 (d), 122.6 (s), 112.8 (d), 87.4 (d), 67.9 (t), 64.2 (t), 57.7 (d), 56.6 (t), 56.4 (q), 50.5 (t), 47.6 (s), 31.9 (t), 26.0 (t), 22.2 (q);

#### Beispiel 47

Ethyl-3-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanoate, Hydrochloride (Ia Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>)

0,55 g (-)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, sowie 0,3 ml Acrylsäureethylester werden in 20 ml abs. Ethanol bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach 72 Stunden wird das Lösungsmittel abdestilliert und das Produkt säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=95:5) gereinigt. Das erhaltene Öl wird in Chloroform aufgelöst und das Hydrochlorid-Salz mit etherischer HCl ausgefällt.

Ausbeute: 0,5 g (60,6 % d. Th)

R<sub>f</sub>: 0,6 (Chloroform:MeOH=95:5)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 6.88 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.93 (d, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.12 (b, 1H), 3.95 (b, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (m, 3H), 2.29 (d, 1H), 2.10 (d, 2H), 1.93 (d, 3H), 1.58 (d, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ 147.4 (s), 145.8 (s), 136.5 (s), 134.1 (s), 130.9 (d), 126.3 (d), 123.5 (d), 122.6 (s), 112.8 (d), 87.4 (d), 67.9 (t), 64.2 (t), 57.7 (d), 56.6 (t), 56.4 (q), 50.5 (t), 47.6 (s), 31.9 (t), 26.0 (t), 22.2 (q);

#### Beispiel 48

1-[(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl]-2-(4-morpholinyl)ethan-1-on (Ia Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O)

50

3,0 g (-)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, sowie 1,86 ml Triethylamin und 0,9 ml Chloracetylchlorid werden in 150 ml Tetrahydrofuran bei 0 °C gerührt. Nach 10 min wird die Reaktionsmischung mit 3,0 g Kaliumcarbonat und 1,2 ml Morpholin versetzt und bei 90 °C weitergerührt. Nach 60 Stunden wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 50 ml Wasser und 50 ml Chloroform versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 2x30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=98:2) gereinigt.

Ausbeute: 2,5 g (56,8 % d. Th)

Smp: 92-101 °C

R<sub>f</sub>: 0,45 (Chloroform:MeOH=9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.67 (m, 2H), 6.01 (m, 2H), 4.99 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.55 (b, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.12 (b, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (m, 4H), 3.25 (d, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.00 (d, 1H), 2.48 (m, 4H), 2.01 (dd, 1H), 1.88 (t, 1H), 1.75 (d, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 169.2 (s), 147.3 (s), 145.0 (s), 132.9 (s), 128.9 (s), 128.8 (d), 126.8 (d), 122.4 (d), 111.7 (d), 88.7 (d), 67.1 (2t), 62.1 (d), 56.3 (q), 54.1 (2t), 52.7 (t), 48.7 (s), 45.5 (t), 38.9 (t), 36.1 (t), 30.3 (t);

#### Beispiel 49

1-[(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl]-2-(diethylamino)ethan-1-on (Ia Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>NO)

3,0 g (-)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, sowie 1,86 ml Triethylamin und 0,9 ml Chloracetylchlorid werden in 150 ml Tetrahydrofuran bei 0 °C gerührt. Nach 10 min wird die Reaktionsmischung mit 3,0 g Kaliumcarbonat und 0,75 ml Diethylamin versetzt und bei 90 °C weitergerührt. Nach 24 Stunden wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 50 ml Wasser und 50 ml Chloroform versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit 2x30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=95:5) gereinigt.

Ausbeute: 2,0 g (48,5 % d. Th)

Smp: 114-126 °C

R<sub>f</sub>: 0,45 (Chloroform:MeOH=9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.68 (m, 2H), 6.01 (m, 2H), 5.19 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.09 (b, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (d, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.95 (d, 1H), 2.64 (m, 3H), 2.49 (m, 3H), 2.03 (dd, 1H), 1.92 (t, 1H), 1.75 (d, 1H), 1.01 (m, 6H);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 170.8 (s), 147.2 (s), 145.0 (s), 132.9 (s), 129.1 (s), 128.6 (d), 126.9 (d), 121.0 (d), 111.7 (d), 88.7 (d), 62.3 (d), 56.3 (t), 56.2 (q), 52.4 (t), 48.7 (2t), 47.8 (s), 38.9 (t), 36.1 (t), 30.3 (t), 12.0 (2q);

#### Beispiel 50

(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-[3-(1-piperidiny1)butyl]-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazépin-6-ol, (+) Di-O-p-toluoyl tartrate, (Ia Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N)

#### Stufe 1:

4,1 g 4-Brombutansäurepiperidinamid (17,5 mmol) werden in 100 ml Acetonitril gelöst. Zu dieser Lösung werden 3,8 g (-) Norgalanthamin Hydrochlorid, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, sowie 9,7g Kaliumcarbonat zugegeben und 30 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Kaliumcarbonats wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in 100 ml Toluol und 100 ml 1n HCl aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit 30%iger Natriumhydroxid-Lösung basisch eingestellt und 3x mit je 40 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Die erhaltenen 4,4 g an braunem Öl werden an 200 g Kieselgel mit dem Laufmittel Chloroform: Methanol= 98:2 säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1,6 g (30 % d. Th.)

## Stufe 2:

3,6 g Stufe 1 werden in 50ml Tetrahydrofuran gelöst, auf 0°C gekühlt und 705 mg Lithiumaluminiumhydrid in Portionen während 20 Minuten zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird auf Raumtemperatur erwärmt und 1,5 Stunden gerührt. Die Reaktion wird tropfenweise mit Wasser gequenchet, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit 10ml Tetrahydrofuran gewaschen. Nach dem Trocknen der Lösung mit Natriumsulfat wird diese filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Die erhaltenen 3,4 g werden an 200 g Kieselgel mit dem Laufmittel Chloroform:Methanol:Ammoniak-Lösung=90:9:1 gesäult. Die erhaltenen 2,4 g werden in 80 ml Ethylacetat gelöst und mit 2,5 g (+)-Di-p-toluyll-D-Weinsäure in 30ml Ethylacetat gefällt, filtriert und mit 10 ml Ethylacetat gewaschen.

Ausbeute: 4,4 g (78,7 % d. Th.) farblose Kristalle

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.67 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 6.01 (dd, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.18 (d, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.49 (m, 4H), 2.31 (m, 4H), 2.02 (m, 4H), 1.71 (m, 4H), 1.49 (m, 5H);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  146.1 (s), 144.4 (s), 133.5 (s), 129.9 (s), 127.9 (d), 127.4 (d), 122.4 (d), 111.5 (d), 89.1 (d), 66.1 (t), 62.5 (d), 59.7 (t), 58.3 (t), 56.2 (q), 54.9 (2t), 51.9 (t), 48.8 (s), 33.4 (t), 30.3 (t), 26.3 (2t), 26.0 (t), 25.1 (t), 24.9 (t);

**Beispiel 51**

3-((4aS,6R,8aS)-1-bromo-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanenitrile (Ia  $\text{Y}_1=\text{OH}$ ,  $\text{Y}_2=\text{H}$ ,  $\text{X}=\text{H}$ ,  $\text{Z}_1=\text{C}_3\text{H}_4\text{N}$ )

2,0 g (-)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, sowie 2,0 g  $\text{CaCl}_2$  und 0,5 ml Acrylnitril werden in 200 ml Ethanol bei Siedetemperatur gerührt. Nach 8 Stunden wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in 500 ml 2 N HCl aufgenommen und mit 3x200 ml Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Mutterlauge wird mit 25%-iger Ammoniak-Lösung basisch eingestellt und mit 3x 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=9:1) gereinigt.



Ausbeute: 1,7 g (62 % d. Th)

Smp: 69-72 °C

R<sub>f</sub>: 0,45 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=90:9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.67 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.06 (d, 1H), 5.98 (dd, 1H), 4.69 (b, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (d, 1H), 3.45 (t, 1H), 3.27 (d, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.67 (dd, 1H), 2.43 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.59 (d, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 146.5 (s), 144.8 (s), 133.4 (s), 129.0 (s), 128.3 (d), 126.9 (d), 122.4 (d), 119.3 (s), 111.7 (d), 89.0 (d), 62.3 (d), 57.4 (t), 56.3 (q), 52.1 (t), 48.9 (s), 47.0 (t), 33.5 (t), 30.4 (t), 17.2 (t);

### Beispiel 52

(4aS,6R,8aS)-11-((3-dimethylamino)propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ia Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>N)

3,0 g (-)-Norgalanthamin HCl, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, sowie 5,0 g Kaliumcarbonat und 2,1 g 3-Dimethylaminopropylchlorid HCl werden in 70 ml Acetonitril bei Siedetemperatur gerührt. Nach 28 Stunden wird der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=9:1) gereinigt.

Ausbeute: 2,35 g g (59,8 % d. Th) braunes Öl

R<sub>f</sub>: 0,35 (Chloroform:MeOH=9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 6.67 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.94 (dd, 1H), 4.59 (b, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (d, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.05 (d, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.51 (d, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ 146.3 (s), 144.2 (s), 133.5 (s), 129.8 (s), 128.0 (d), 127.5 (d), 122.2 (d), 111.6 (d), 88.7 (d), 61.9 (d), 58.0 (t), 57.8 (t), 56.2 (q), 52.0 (t), 50.0 (t), 48.7 (s), 45.7 (2q), 33.4 (t), 30.7 (t), 25.8 (t);

### Beispiel 53

(4aS,6R,8aS)-N11-cyclohexyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carbonoc acid isopropylamide (Ia Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NO)

2,0 g (-)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, sowie 0,92 g Cyclohexylisocyanat werden in 100 ml Toluol aufgelöst und bei Siedetemperatur gerührt. Nach 5 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, und der Rückstand mit 200 ml 2 N HCl und 100 ml Diethylether versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Mutterlauge mit 25 %-iger Ammoniak-Lösung basisch eingestellt und mit 3x100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird aus Ethanol kristallisiert.

Ausbeute: 1,97 g (67,5 % d. Th)

Smp: 168-170

R<sub>f</sub>: 0,6 (Chloroform:MeOH=9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.69 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.95 (m, 2H), 4.57 (b, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.31 (d, 2H), 4.12 (b, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.32 (t, 1H), 2.63 (d, 1H), 2.03 (dd, 1H), 1.91 (d, 2H), 1.70 (d, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 0.95 (m, 2H);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 156.9 (s), 147.3 (s), 145.0 (s), 132.9 (s), 129.6 (s), 128.4 (d), 126.9 (d), 120.7 (d), 111.5 (d), 88.8 (d), 62.2 (d), 56.3 (q), 52.0 (t), 49.6 (d), 48.9 (t), 46.0 (s), 36.9 (t), 34.2 (t), 33.9 (t), 30.2 (t), 26.0 (t), 25.2 (t), 25.1 (t);

#### Beispiel 54

1-[(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl]-2-chlorethan-1-on  
(Ia Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=H, Z<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>ClO)

Eine Lösung von 3,0 g (-)-Norgalanthamin, welches gemäß der WO-A-01/74820 hergestellt wurde, sowie 1,9 ml Triethylamin in 150 ml Tetrahydrofuran wird bei 0 °C mit 0,93 ml Chloracetylchlorid versetzt. Nach 10 min wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 100 ml Wasser, 10 ml 2 N Salzsäure versetzt und mit 3x 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter Vakuum abdestilliert.

55

Ausbeute: 1,42 g (37,1 % d. Th)

Smp: 88-90 °C

R<sub>f</sub>: 0,8 (Chloroform:MeOH=9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.73 (m, 2H), 6.02 (m, 2H), 4.69 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.95 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.30 (t, 1H), 2.73 (d, 1H), 2.09 (dd, 1H), 1.91 (d, 1H), 1.71 (d, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 166.5 (s), 147.5 (s), 145.5 (s), 132.8 (s), 129.0 (s), 128.2 (d), 126.5 (d), 122.6 (d), 111.7 (d), 88.8 (d), 62.2 (d), 56.4 (q), 53.4 (t), 48.7 (d), 46.0 (s), 41.9 (t), 35.9 (t), 30.2 (t);

### Beispiel 55

(4aR,6S,8aR)-6-Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium Bromide

Eine Lösung von 2,0 g (+)-Galanthamin, hergestellt nach Kametani, Heterocycles 4, 1111, 1976, in 20 ml Chloroform wird intensiv gerührt und mit einer Lösung von 1,26 g N-Bromsuccinimid in 20 ml Chloroform tropfenweise bei Raumtemperatur versetzt. Nach einer Stunde wird der gebildete Niederschlag abgetrennt, mit Chloroform gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 50 °C getrocknet. Das Produkt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2,28 g (90,2 % d. Th)

Smp: 223-229 °C

R<sub>f</sub>: 0,2 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=90:9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 9.15 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.89 (dd, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.67 (b, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.13 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.35 (d, 1H), 2.15 (m, 2H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ 167.3 (d), 151.3 (s), 146.2 (s), 136.9 (s), 133.0 (d), 129.8 (d), 126.4 (d), 115.0 (s), 112.9 (d), 86.9 (d), 58.9 (d), 56.4 (q), 54.0 (t), 51.5 (t), 45.9 (q), 40.7 (t), 31.1 (t), 29.7 (t);

### Beispiel 56

(4aR, 6R, 8aR)-6-Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a, 3, 2-ef][2]benzazepinium Bromide

Zu einer intensiv gerührten Lösung von 2,0 g (+)-EpiGalanthamin, hergestellt nach J. Chem. Soc. 806, 1962, in 80 ml Chloroform werden 1,35 g N-Bromsuccinimid bei Raumtemperatur zudosiert. Nach einer Stunde wird der gebildete Niederschlag abgetrennt, mit Chloroform gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 50 °C getrocknet. Das Produkt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2,09 g (82,7 % d. Th)

Smp: 236-244 °C

R<sub>f</sub>: 0,2 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=90:9:1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 9,15 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.85 (dd, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.79 (b, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.55 (d, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.73 (dt, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ 168.1 (d), 152.1 (s), 147.3 (s), 138.1 (s), 135.4 (d), 133.9 (d), 126.9 (d), 116.0 (s), 113.9 (d), 88.9 (d), 61.7 (d), 57.3 (q), 55.1 (t), 52.3 (t), 47.1 (q), 41.0 (t), 32.3 (t), 31.7 (t);

#### Beispiel 57

4aS,6R,8aS)-1-Bromo-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-11-(2-(morpholin-4-yl)-ethyl)-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ia, Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=Br, Z<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>NO)

2,0 g (-)-BromNorgalanthamin (Ia Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=Br, Z<sub>1</sub>=H), 2,35 g Kaliumcarbonat und 1,11 g N-(2-Chlorethyl)-morpholin Hydrochlorid werden in 30 ml Acetonitril bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach 48 Stunden wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 200 ml 2N HCl und 40 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen wird die organische Phase entsorgt. Die wässrige Phase wird mit Ammoniak-Lösung basisch eingestellt und mit 3x40 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=95:5) gereinigt.

Ausbeute: 1,39 g (53 % d. Th), weißer Schaum

R<sub>f</sub>: 0,2 (Chloroform:MeOH:Ammoniak-Lösung=90:9:1)

57

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 6.91 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.03 (dd, 1H), 4.51 (b, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.16 (b, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (t, 4H), 3.39 (t, 1H), 3.15 (d, 1H), 2.69 (m, 3H), 2.51 (m, 5H), 2.03 (m, 3H), 1.55 (d, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 145.9 (s), 144.7 (s), 134.6 (s), 128.5 (d), 128.4 (s), 127.4 (d), 116.3 (d), 114.9 (s), 89.2 (d), 67.3 (2t), 62.3 (d), 57.3 (2t), 56.6 (q), 56.6 (t), 54.6 (2t), 52.6 (t), 49.4 (t), 33.6 (t), 30.2 (t);

**Beispiel 58**

(4aR,6R,8aRS)-1-Bromo-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-11-(2-(morpholin-4-yl)-ethyl)-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Ib, Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=Br, Z<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>NO)

3,0 g (+)-BromNorgalanthamin (Ib Y<sub>1</sub>=OH, Y<sub>2</sub>=H, X=Br, Z<sub>1</sub>=H), 4,8 g Kaliumcarbonat und 1,47 g N-(2-Chlorethyl)-morpholin Hydrochlorid werden in 30 ml Acetonitril bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach 22 Stunden wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 100 ml Wasser und 40 ml Ethylacetat versetzt. Nach dem Abtrennen wird die wässrige Phase mit 3x40 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Laufmittel 96 % Ethanol) gereinigt.

Ausbeute: 1,9 g (48 % d. Th)

Smp 58-64 °C

R<sub>f</sub>: 0,2 (96 % Ethanol)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 6.99 (s, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.82 (dd, 1H), 4.55 (b, 1H), 4.37 (b, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.51 (m, 4H), 3.32 (d, 1H), 3.28 (d, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.25 (d, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.49 (d, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 146.9 (s), 144.6 (s), 134.9 (s), 129.6 (d), 128.7 (s), 127.4 (d), 116.3 (d), 113.3 (s), 87.8 (d), 67.1 (2t), 60.5 (d), 57.1 (2t), 56,7 (q), 55.9 (t), 54.5 (2t), 52.2 (t), 49.4 (t), 34.0 (t), 31.7 (t);

**Beispiel 59**

(4aS,8aS)- $\Delta^{5,6}$ -4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-11-methyl-3-methoxy-6-phenyl-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine (Ic, Y<sub>3</sub>=Phenyl, X=H, Z<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>)

Zu einer Mischung von 1,16 g Magnesium in 15 ml Tetrahydrofuran werden 3,35 ml Brombenzol getropft. Das entstandene Reaktionsgemisch wird eine Stunde intensiv gerührt, mit einer Lösung von 3,0 g (-) Narwedine, hergestellt gemäß EP-A-0787115, in 50 ml Tetrahydrofuran versetzt und weiter gerührt. Nach 2 Stunden werden 60 ml Wasser und 40 ml 2N HCl zur Reaktionsmischung getropft und die entstandene Suspension wird bei 60 °C gerührt. Nach 50 min wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, der pH-Wert mit Ammoniak-Lösung auf 9 eingestellt und mit 3x100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=99:1) gereinigt.

Ausbeute: 1,8 g (49 % d. Th), farbloser Schaum

R<sub>f</sub>: 0,35 (Chloroform:MeOH=99:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.50 (d, 2H), 7.39 (m, 3H), 6.65 (b, 2H), 6.42 (d, 1H), 6.33 (m, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (d, 1H), 3.51 (t, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.13 (dt, 1H), 1.79 (dd, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  148.2 (s), 144.3 (s), 139.8 (s), 139.5 (s), 131.6 (s), 131.2 (d), 130.0 (s), 129.0 (2d), 128.6 (d), 126.6 (2d), 123.2 (d), 122.2 (d), 116.1 (d), 110.7 (d), 86.5 (d), 60.8 (t), 56.2 (q), 54.5 (t), 48.7 (t), 42.2 (q), 35.4 (t);

#### Beispiel 60

(4aS,8aS)- $\Delta^{5,6}$ -4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine (Ic, Y<sub>3</sub>=CH<sub>3</sub>, X=H, Z<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>)

Eine Lösung von 2,04 g (-) Narwedine, hergestellt gemäß EP-A-0787115, in 60 ml Tetrahydrofuran wird mit 10,0 ml Methylmagnesiumbromid in Diethylether tropfenweise versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 45 min werden 60 ml Wasser und 20 ml 2N HCl zur Reaktionsmischung getropft, und die entstandene Suspension wird bei 60 °C gerührt. Nach 50 min wird die

Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, der pH-Wert mit Ammoniak-Lösung auf 9 eingestellt und mit 3x100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=98:2) gereinigt.

Ausbeute: 2,18 g (72 % d. Th), farbloser Schaum

R<sub>f</sub>: 0,5 (Chloroform:MeOH=99:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.57 (m, 2H), 6.01 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (d, 1H), 3.34 (t, 1H), 3.01 (d, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (dt, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.71 (dd, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 148.2 (s), 144.2 (s), 136.6 (s), 131.8 (s), 130.2 (s), 130.0 (d), 125.2 (d), 121.9 (d), 115.3 (d), 110.5 (d), 88.9 (d), 60.8 (t), 56.2 (q), 54.6 (t), 48.5 (t), 42.4 (q), 35.4 (t), 22.2 (q);

#### Beispiel 61

(4aS,8aS)-Δ<sup>5,6</sup>-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-(isopropyl)-11-methyl-3-methoxy-6H-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine (Ic, Y<sub>3</sub>=Isopropyl, X=H, Z<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>)

Zu 220 mg Magnesiumspäne in 1.5 ml absolutem Tetrahydrofuran werden unter Stickstoffatmosphäre 0.66 ml 2-Brompropan zugetropft. 15 Minuten nach dem Start der Grignardreaktion wird unter Eiskühlung eine Lösung von 500 mg Narwedine, hergestellt gemäß EP-A-787115, in 12 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch unter Eis-Kühlung mit 30 ml Wasser hydrolysiert, mit 2 N Salzsäure angesäuert und bei 60°C 30 min gerührt. Anschließend wird die Lösung mit konzentrierter, wässriger Ammoniak-Lösung basisch eingestellt und dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Chloroform:MeOH=97:3) gereinigt.

Ausbeute: 399 mg (69 % d. Th), ölige Substanz

R<sub>f</sub>: 0,55 (Chloroform:MeOH=97:3)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,76-1,81 (m, 6H), 1,64 (ddd, 1H), 2,13 (ddd, 1H), 1,97 (ddd, 1H), 2,37 (ddd, 1H), 3,06 (ddd, 1H), 3,31 (ddd, 1H), 2,48 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,62 (b, 1H), 5,76 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,61 (d, 1H)

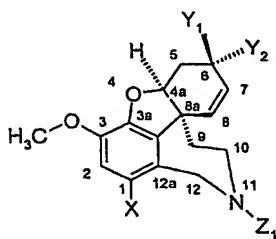
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 19,8 (q), 20,7 (q), 26,3 (t), 34,8 (t), 48,1 (s), 53,9 (t), 41,9 (q), 55,6 (q), 60,6 (t), 128,8 (s), 89,0 (d), 122,9 (d), 110,6 (d), 121,1 (d), 121,4 (s), 124,4 (d), 130,8 (s), 133,6 (s), 143,7 (s), 146,3 (s),

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich die neuen Derivate des 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-benzofuro[3a,3,2][2]benzazepin mit den allgemeinen Formeln Ia, Ib und Ic nicht nur in effizienter Weise mit der gewünschten optischen Reinheit im Industriemaßstab herstellen lassen, sondern dass diese aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung auch für die Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung verschiedenster Krankheitsbilder, insbesondere von Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) geeignet sind.

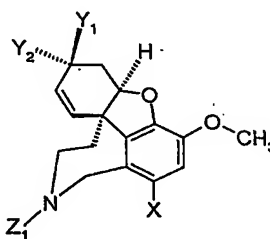


## Patentansprüche:

1. Neue Derivate des 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-benzofuro  
[3a,3,2][2]benzazepin mit der allgemeinen Formel Ia bzw. Ib



Ia

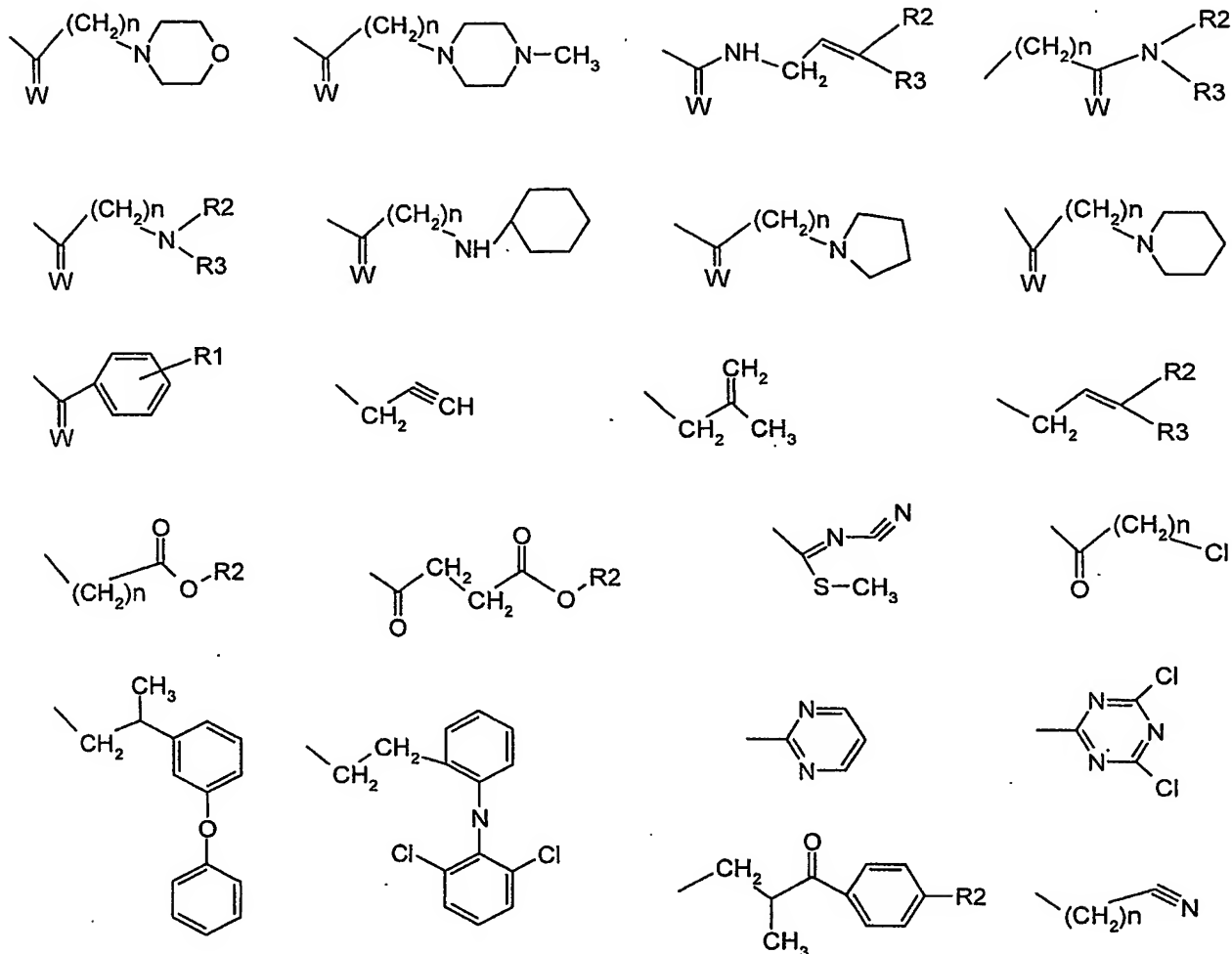


Ib

und deren Salze, wobei

- Ia optisch aktive (-) Derivate des Galanthamin und Ib optisch aktive (+)-Derivate des Galanthamin sind, die in zu einander spiegelbildlich räumlicher Anordnung vorliegen, und worin
- $Y_1$  und  $Y_2$  wechselweise H oder OH,
- X = H oder Br sind und
- $Z_1$  = eine Gruppe mit folgender Formeldarstellung

62

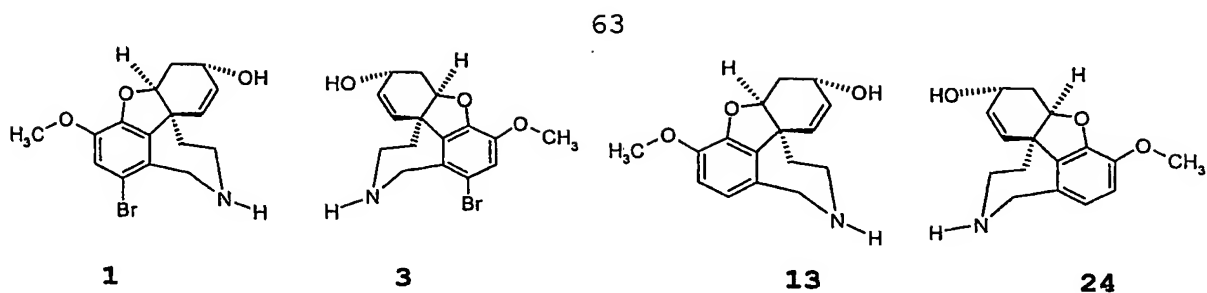


ist, worin

- $R_1 = \text{H, Cl, Br, J, F, OH, geradkettiges oder verzweigtes (C}_1\text{-C}_6\text{) alkyl, geradkettiges oder verzweigtes (C}_1\text{-C}_6\text{) alkyloxy, NO}_2\text{, NR}_2\text{R}_3\text{,}$
- $R_2 = R_3 = \text{H, geradkettiges oder verzweigtes (C}_1\text{-C}_6\text{) alkyl}$
- $W = \text{H, O, S}$
- $n = 0, 1-6 \text{ sind,}$

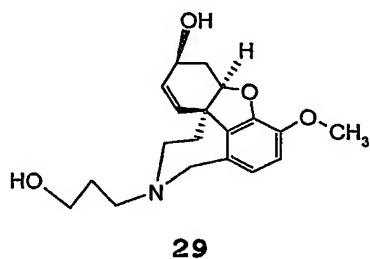
und worin

- $Z_1$  gleich H ausschließlich für die Verbindungen **1, 3, 13** und **24**



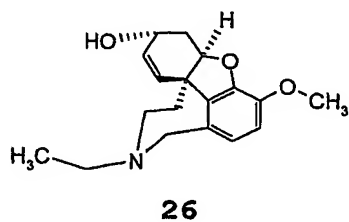
ist, wobei die Verbindungen **1** und **13** (-)-Derivate des 6-Epi-Norgalanthamin und die Verbindungen **3** und **24** (+)-Derivate des 6-Epi-Norgalanthamin sind, und worin

- $Z_1$  ausschließlich für die Verbindung **29** gleich Hydroxypropyl



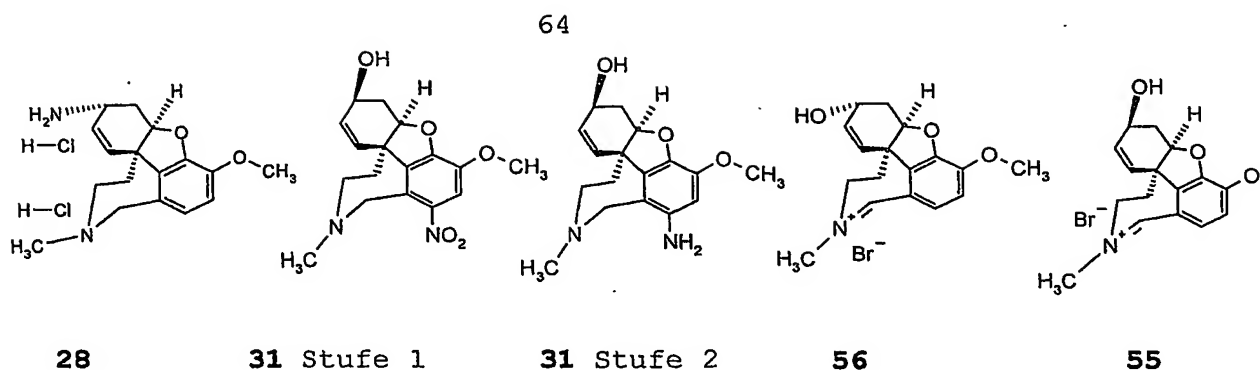
und

- $Z_1$  ausschließlich für die Verbindung **26** gleich Ethyl



und

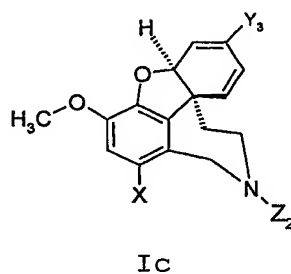
- $Z_1$  ausschließlich für folgende Verbindungen



gleich Methyl ist, und

wobei die Verbindungen **29**, **31** und **55** (+)-Derivate des Galanthamin und die Verbindungen **26**, **28** und **56** (+)-Epi-Derivate des Galanthamin sind.

2. Neue Derivate des 4a,5,9,10,11,12-Hexahydrobenzofuro [3a,3,2] [2]benzazepin mit der allgemeinen Formel Ic



und deren Salze, worin

- X gleich H oder Br,
- Z<sub>2</sub> gleich H, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) alkynyl und
- Y<sub>3</sub> gleich geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, phenyl, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkylphenyl, nitrophenyl, chlorphenyl, bromphenyl, aminophenyl, hydroxyphenyl

ist.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein optisch aktives 11-Norgalanthamin-Derivat mit verdünnter Säure, vorzugsweise mit verdünnter Salzsäure behandelt wird.

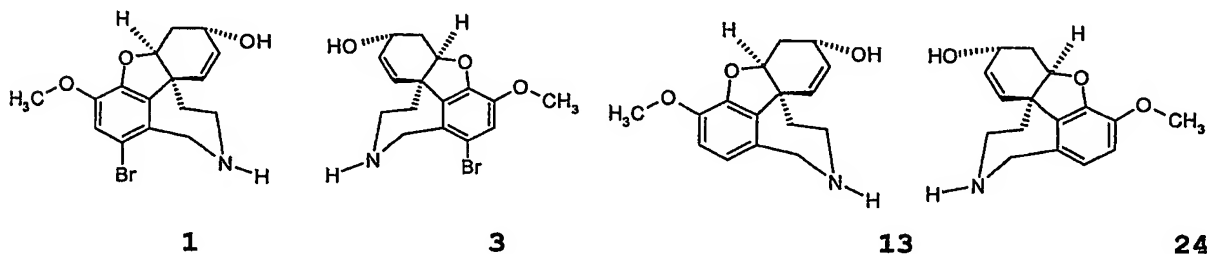
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass ein optisch aktives 11-Norgalanthamin-Derivat durch Behandlung mit verdünnter Säure in ein 6 Epi-Derivat des Galanthamin umgewandelt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Säurebehandlung die räumliche Anordnung am Kohlenstoffatom 6 verändert wird, wogegen die räumliche Anordnung an den asymmetrischen Kohlenstoffatomen 4a und 8a unverändert bleibt.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass Alkylierungs- oder Acylierungsreaktionen in einem Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe Toluol, Acetonitril, Ethanol, Aceton, 2-Butanon, Dimethylformamid oder Chloroform durchgeführt werden.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass durch Alkylierung in einer mehrstufigen Grignard-Reaktion die Verbindungen mit der allgemeinen Formel Ic aus den entsprechenden (-)Narwedine-Bausteinen hergestellt werden.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen **1**, **3**, **13** und **24**



dadurch gekennzeichnet, dass die entsprechenden Ausgangsverbindungen auf Basis von Norgalanthamin in Gegenwart einer Base umgesetzt werden.

9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass als Base Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Triethylamin oder Pyridin sowie Mischungen daraus eingesetzt werden.

10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Base in einer Menge zwischen 5 und 20 Gew.% bezogen auf 100 Gew.% Ausgangsprodukt eingesetzt wird.

11. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen Ia, Ib oder Ic als pharmazeutischen Wirkstoff.

12. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen Ia, Ib oder Ic in reiner Form oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit und verwandter Demenzzustände.

13. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen Ia, Ib oder Ic in reiner Form oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung der Parkinson'schen Krankheit.

14. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen Ia, Ib oder Ic in reiner Form oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung der Huntington'schen Krankheit (Chorea).

15. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen Ia, Ib oder Ic in reiner Form oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung von Multipler Sklerose.

16. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen Ia, Ib oder Ic in reiner Form oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose.

17. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen Ia, Ib oder Ic in reiner Form oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren

Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung von Epilepsie.

18. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen Ia, Ib oder Ic in reiner Form oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung der Folgen eines Schlaganfalls.

19. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen Ia, Ib oder Ic in reiner Form oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung der Folgen eines Schädel-Hirn-Traumas.

20. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen Ia, Ib oder Ic in reiner Form oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung und Prophylaxe der Folgen diffusen Sauerstoff- und Nährstoffmangels im Gehirn, wie sie nach Hypoxie, Anoxie, Asphyxie, Herzstillstand, Vergiftungen, nach einer Narkose sowie nach Komplikationen bei schweren Geburten am Säugling beobachtet werden.

21. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen Ia, Ib oder Ic in reiner Form oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die prophylaktische Behandlung apoptotischer Degeneration in Neuronen, die durch lokale Radio- oder Chemotherapie von Gehirntumoren geschädigt wurden bzw. werden.

22. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen Ia, Ib oder Ic in reiner Form oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung der bakteriellen Meningitis.

23. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen Ia, Ib oder Ic in reiner Form oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung von Erkrankungen mit apoptotischer Komponente, besonders im Gefolge von amyloid-assoziierter Zelldegeneration.

24. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen Ia, Ib oder Ic in reiner Form oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung von Diabetes mellitus, insbesondere, wenn die Krankheit mit Amyloiddegeneration der Inselzellen einhergeht.

25. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen Ia, Ib oder Ic in reiner Form oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung von postoperativem Delir und/oder subsyndronalem postoperativem Delir.

26. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen Ia, Ib oder Ic in reiner Form oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die präventive Behandlung von postoperativem Delir und/oder subsyndronalem post-operativem Delir.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat. Application No  
 PCT/AT2004/000309

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

 IPC 7 A61P25/28 A61P25/14 A61P25/16 A61P3/10 A61P25/08  
 A61P9/10 A61P25/00 A61K31/55 C07D491/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ, SCISEARCH

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/74820 A (SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AG ; JORDIS ULRICH (AT); KAELEZ BEATE (AT); TR) 11 October 2001 (2001-10-11)	1, 3-5, 11-24
X	Methode A	6
Y	page 122 - page 123 page 1, line 1 - line 24 page 90; example 66 page 14 - page 43 page 136, lines 10-29 page 143 - page 144; example 108 ----- -/--	25, 26

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 April 2005

Date of mailing of the international search report

21/04/2005

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Strack, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati

pplication No

PCT/AT2004/000309

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/40049 A (JORDIS ULRICH ; CZOLLNER LASZLO (AT); FROEHLICH JOHANNES (AT); KUEENBU) 30 October 1997 (1997-10-30) cited in the application compound 54 claim 7 page 29, line 26 - line 32 page 58, line 29 - line 36 -----	1,6,7, 11,12,23
X	WO 96/12692 A (WALDHEIM PHARMAZEUTIKA GESELLSCHAFT M.B.H; CZOLLNER, LASZLO; FROEHLICH) 2 May 1996 (1996-05-02) figure I compounds 1-4 -----	1,3-5, 8-10
X	WO 00/32199 A (SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AKTIENGESELLSCHAFT; MUCKE, MARTIN, ALOIS, HER) 8 June 2000 (2000-06-08) pages 13-19 page 20, lines 12,13 compounds SPH1107, SPH1096 -----	1,2,11, 18-21
X	BHANDARKAR J G ET AL: "STRUCTURE AND BIOSYNTHESIS OF CHLIDANTHINE" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, SECTION C: ORGANIC CHEMISTRY, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, no. 9, 1970, pages 1224-1227, XP008043788 ISSN: 0022-4952 page 1225; compound XI abstract page 1225, column 2, paragraph 2 -----	2-7,9,10
X	BARTOLUCCI C ET AL: "THREE-DIMENSIONAL STRUCTURE OF A COMPLEX OF GALANTHAMINE (NIVALIN) WITH ACETYLCHOLINESTERASE FROM TORPEDO CALIFORNICA: IMPLICATIONS FOR THE DESIGN OF NEW ANTI-ALZHEIMER DRUGS" PROTEINS: STRUCTURE, FUNCTION AND GENETICS, ALAN R. LISS, US, vol. 42, no. 2, 2001, pages 182-191, XP008043735 ISSN: 0887-3585 page 182, column 1, paragraph 2 - page 183, column 1, paragraph 1 compounds 5,6 ----- -/--	1,11,12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat

plication No

PCT/AT2004/000309

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>PILGER C ET AL: "ACCURATE PREDICTION OF THE BOUND CONFORMATION OF GALANTHAMINE IN THE ACTIVE SITE OF TORPEDO CALIFORNICA ACETYLCHOLINESTERASE USING MOLECULAR DOCKING"</p> <p>JOURNAL OF MOLECULAR GRAPHICS AND MODELLING, ELSEVIER SCIENCE, NEW YORK, NY, US,</p> <p>vol. 19, no. 3/4, 2001, pages 288-296, XP008043734</p> <p>ISSN: 1093-3263</p> <p>page 289; figure 1</p> <p>page 288, column 2 - page 289, column 2, paragraph 3</p> <p>abstract</p>	1,11,12
X	<p>NL 8 800 350 A (STICHTING BIOMEDICAL RESEARCH &amp; ADVICE GROUP TE EINDHOVEN)</p> <p>1 September 1989 (1989-09-01)</p> <p>page 19; table 1</p> <p>Schema 1</p>	1
X	<p>RECANATINI M ET AL: "ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS IN THE CONTEXT OF THERAPEUTIC STRATEGIES TO COMBAT ALZHEIMER'S DISEASE" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB,</p> <p>vol. 12, no. 12, 2002, pages 1853-1865, XP008043793</p> <p>ISSN: 1354-3776</p> <p>abstract</p> <p>compounds 28,29</p>	1,11,12,23
X	<p>WO 97/03987 A (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATION; THAL, CLAUDE; GUIL) 6 February 1997 (1997-02-06)</p> <p>page 7, line 21</p> <p>claims 8,9</p> <p>page 11, paragraph 2</p>	1,11-16,23
X	<p>BASTIDA J ET AL: "ALKALOIDS FROM NARCISSUS LEONENSIS"</p> <p>PHYTOCHEMISTRY, PERGAMON PRESS, GB,</p> <p>vol. 34, no. 6, 1993, pages 1656-1658, XP001009775</p> <p>ISSN: 0031-9422</p> <p>page 1656, column 2; compound 1</p>	1

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati

Application No

PCT/AT2004/000309

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VLAHOV R ET AL: "SYNTHESIS OF GALANTHAMINE AND RELATED ALKALOIDS - NEW APPROACHES. I" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 45, no. 11, 1989, pages 3329-3345, XP000562833 ISSN: 0040-4020 abstract compounds C-E	3-5,8-10
Y	WO 00/32185 A (FISCHER PETER) 8 June 2000 (2000-06-08) page 7, paragraph 4 page 11, paragraph 4	25,26
A	MUTSCHLER ET AL.: "Arzneimittelwirkungen" 2001, WVG, STUTTGART, XP002306319 page 195, column 2, paragraph 1	1,11-26
A	LI H-Y ET AL: "ALKALOIDS OF LYCORIS GUANGXIENSIS" PLANTA MEDICA, THIEME, STUTTGART, DE, vol. 53, no. 3, 1987, pages 259-261, XP008043740 ISSN: 0032-0943 abstract compound 1	1
A	FR 2 826 005 A (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS) 20 December 2002 (2002-12-20) page 11; figure 1c page 5, line 7 - page 6, line 9 page 12, paragraph 1	1,3-10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

AT04/309

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**See the supplemental sheet**

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**



The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.



No protest accompanied the payment of additional search fees.

## Box III

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

## 1. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (1) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 2. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (2) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 3. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (3) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 4. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (4) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 5. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (5) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 6. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (6) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 7. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (7) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 8. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (8) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 9. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (9) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 10. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (10) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 11. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (11) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 12. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (12) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 13. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (13) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 14. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (14) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 15. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (15) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 16. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (16) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 17. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (17) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 18. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (18) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 19. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (19) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 20. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (20) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.



## 21. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (21) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 22. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds of formula Ia/Ib according to claim 1 with Z<sub>1</sub> (22) to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 23. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds 1, 3, 13 and 24 to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 24. Claims 1 and 11-26 (partially)

Use of compounds 29 and 26 to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 25. Claims 11-26 (partially) and 2 (completely)

Use of compounds of formula Ic according to claim 1 to treat the diseases indicated in claims 12-26, drugs which contain these compounds and the compounds *per se*.

## 26. Claim 1 (partially)

Compounds 55 and 56

## 27. Claim 1 (partially)

Compounds 28 and 31

## 28. Claims 3-10 (completely)

Process according to claims 3-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internationa

Application No

PCT/AT2004/000309

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0174820	A	11-10-2001	WO 0174820 A1
		AT 263171 T	11-10-2001
		AU 4208501 A	15-04-2004
		BG 106155 A	15-10-2001
		BR 0105563 A	30-08-2002
		CA 2368966 A1	02-04-2002
		CN 1380883 A	11-10-2001
		CZ 20014178 A3	20-11-2002
		DE 50101827 D1	13-11-2002
		DK 1181294 T3	06-05-2004
		EP 1181294 A1	02-08-2004
		ES 2215885 T3	27-02-2002
		HK 1045990 A1	16-10-2004
		HU 0202233 A2	28-01-2005
		JP 2003529602 T	28-11-2002
		MX PA01012275 A	07-10-2003
		NO 20015857 A	24-06-2003
		NZ 516302 A	29-01-2002
		PL 352638 A1	27-02-2004
		PT 1181294 T	08-09-2003
		RU 2241001 C2	30-07-2004
		SI 1181294 T1	27-11-2004
		SK 17022001 A3	31-08-2004
		TR 200400857 T4	04-02-2003
		US 2003199493 A1	21-06-2004
			23-10-2003
WO 9740049	A	30-10-1997	AT 403803 B
			AT 71696 A
			WO 9740049 A1
			AU 2498597 A
			BG 102836 A
			CZ 9803324 A3
			EP 0897387 A1
			NO 984852 A
			PL 329411 A1
			US 2003092700 A1
			US 2004067974 A1
WO 9612692	A	02-05-1996	AT 401058 B
			AT 198094 A
			WO 9612692 A1
			AT 188460 T
			AU 695352 B2
			AU 3693895 A
			BG 62133 B1
			BG 101417 A
			BR 9509406 A
			CA 2203183 A1
			CN 1170395 A ,C
			CZ 9701195 A3
			DE 59507585 D1
			DK 787115 T3
			EP 0787115 A1
			ES 2106700 T1
			FI 971609 A
			GR 3032965 T3
			GR 98300015 T1
			HU 77716 A2
			25-06-1996
			15-10-1995
			02-05-1996
			15-01-2000
			13-08-1998
			15-05-1996
			31-03-1999
			30-12-1997
			03-11-1998
			02-05-1996
			14-01-1998
			13-08-1997
			10-02-2000
			08-05-2000
			06-08-1997
			16-11-1997
			02-06-1997
			31-07-2000
			31-03-1998
			28-07-1998

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat

plication No

PCT/AT2004/000309

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9612692	A	JP 10507457 T	21-07-1998
		NO 971645 A	07-05-1997
		NO 971796 A	28-05-1997
		NZ 294191 A	28-10-1998
		PL 319754 A1	18-08-1997
		PT 787115 T	31-05-2000
		RO 118419 B1	30-05-2003
		RU 2146258 C1	10-03-2000
		SI 787115 T1	30-04-2000
		SK 48397 A3	05-11-1997
		TW 585867 B	01-05-2004
		US 6407229 B1	18-06-2002
		US 6369238 B1	09-04-2002
		US 6043359 A	28-03-2000
WO 0032199	A	08-06-2000	WO 0032199 A1
			AU 1430099 A
NL 8800350	A	01-09-1989	NONE
WO 9703987	A	06-02-1997	AT 264332 T
			AU 6662396 A
			CA 2227235 A1
			DE 69632194 D1
			DE 69632194 T2
			DK 839149 T3
			EP 0839149 A1
			ES 2218596 T3
			WO 9703987 A1
			JP 11509541 T
			NO 980215 A
			PT 839149 T
			US 5958903 A
			ZA 9606163 A
WO 0032185	A	08-06-2000	AT 5348 U1
			WO 0032185 A1
			AT 234087 T
			AU 768331 B2
			AU 1252900 A
			CA 2352564 A1
			DE 59904564 D1
			DK 1133290 T3
			EP 1133290 A1
			ES 2168240 T1
			GR 2001300072 T1
			JP 2002531401 T
			NZ 512546 A
			SI 1133290 T1
			US 2004209849 A1
FR 2826005	A	20-12-2002	FR 2826005 A1
			EP 1458724 A1
			WO 02102803 A1
			US 2005065338 A1

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internati

: Aktenzeichen

PCT/AT2004/000309

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61P25/28 A61P25/14 A61P25/16 A61P3/10 A61P25/08  
 A61P9/10 A61P25/00 A61K31/55 C07D491/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ, SCISEARCH

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/74820 A (SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AG ; JORDIS ULRICH (AT); KAELE BEATE (AT); TR) 11. Oktober 2001 (2001-10-11)	1,3-5, 11-24
X	Methode A	6
Y	Seite 122 - Seite 123 Seite 1, Zeile 1 - Zeile 24 Seite 90; Beispiel 66 Seite 14 - Seite 43 Seite 136, Zeilen 10-29 Seite 143 - Seite 144; Beispiel 108 ----- -/-	25,26



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. April 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/04/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Strack, E

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97/40049 A (JORDIS ULRICH ; CZOLLNER LASZLO (AT); FROEHLICH JOHANNES (AT); KUEENBU) 30. Oktober 1997 (1997-10-30) in der Anmeldung erwähnt Verbindung 54 Anspruch 7 Seite 29, Zeile 26 - Zeile 32 Seite 58, Zeile 29 - Zeile 36	1,6,7, 11,12,23
X	WO 96/12692 A (WALDHEIM PHARMAZEUTIKA GESELLSCHAFT M.B.H; CZOLLNER, LASZLO; FROEHLICH) 2. Mai 1996 (1996-05-02) Abbildung I Verbindungen 1-4	1,3-5, 8-10
X	WO 00/32199 A (SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AKTIENGESELLSCHAFT; MUCKE, MARTIN, ALOIS, HER) 8. Juni 2000 (2000-06-08) Seiten 13-19 Seite 20, Zeilen 12,13 Verbindungen SPH1107, SPH1096	1,2,11, 18-21
X	BHANDARKAR J G ET AL: "STRUCTURE AND BIOSYNTHESIS OF CHLIDANTHINE" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, SECTION C: ORGANIC CHEMISTRY, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, Nr. 9, 1970, Seiten 1224-1227, XP008043788 ISSN: 0022-4952 Seite 1225; Verbindung XI Zusammenfassung Seite 1225, Spalte 2, Absatz 2	2-7,9,10
X	BARTOLUCCI C ET AL: "THREE-DIMENSIONAL STRUCTURE OF A COMPLEX OF GALANTHAMINE (NIVALIN) WITH ACETYLCHOLINESTERASE FROM TORPEDO CALIFORNICA: IMPLICATIONS FOR THE DESIGN OF NEW ANTI-ALZHEIMER DRUGS" PROTEINS: STRUCTURE, FUNCTION AND GENETICS, ALAN R. LISS, US, Bd. 42, Nr. 2, 2001, Seiten 182-191, XP008043735 ISSN: 0887-3585 Seite 182, Spalte 1, Absatz 2 - Seite 183, Spalte 1, Absatz 1 Verbindungen 5,6	1,11,12

-/--

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>PILGER C ET AL: "ACCURATE PREDICTION OF THE BOUND CONFORMATION OF GALANTHAMINE IN THE ACTIVE SITE OF TORPEDO CALIFORNICA ACETYLCHOLINESTERASE USING MOLECULAR DOCKING"</p> <p>JOURNAL OF MOLECULAR GRAPHICS AND MODELLING, ELSEVIER SCIENCE, NEW YORK, NY, US,</p> <p>Bd. 19, Nr. 3/4, 2001, Seiten 288-296, XP008043734</p> <p>ISSN: 1093-3263</p> <p>Seite 289; Abbildung 1</p> <p>Seite 288, Spalte 2 - Seite 289, Spalte 2, Absatz 3</p> <p>Zusammenfassung</p>	1,11,12
X	<p>NL 8 800 350 A (STICHTING BIOMEDICAL RESEARCH &amp; ADVICE GROUP TE EINDHOVEN)</p> <p>1. September 1989 (1989-09-01)</p> <p>Seite 19; Tabelle 1</p> <p>Schema 1</p>	1
X	<p>RECANATINI M ET AL: "ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS IN THE CONTEXT OF THERAPEUTIC STRATEGIES TO COMBAT ALZHEIMER'S DISEASE" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB,</p> <p>Bd. 12, Nr. 12, 2002, Seiten 1853-1865, XP008043793</p> <p>ISSN: 1354-3776</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Verbindungen 28,29</p>	1,11,12, 23
X	<p>WO 97/03987 A (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATION; THAL, CLAUDE; GUIL) 6. Februar 1997 (1997-02-06)</p> <p>Seite 7, Zeile 21</p> <p>Ansprüche 8,9</p> <p>Seite 11, Absatz 2</p>	1,11-16, 23
X	<p>BASTIDA J ET AL: "ALKALOIDS FROM NARCISSUS LEONENSIS"</p> <p>PHYTOCHEMISTRY, PERGAMON PRESS, GB,</p> <p>Bd. 34, Nr. 6, 1993, Seiten 1656-1658, XP001009775</p> <p>ISSN: 0031-9422</p> <p>Seite 1656, Spalte 2; Verbindung 1</p>	1
	----- -/--	

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>VLAHOV R ET AL: "SYNTHESIS OF GALANTHAMINE AND RELATED ALKALOIDS - NEW APPROACHES. I"</p> <p>TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL,</p> <p>Bd. 45, Nr. 11, 1989, Seiten 3329-3345,</p> <p>XP000562833</p> <p>ISSN: 0040-4020</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Verbindungen C-E</p>	3-5,8-10
Y	<p>WO 00/32185 A (FISCHER PETER)</p> <p>8. Juni 2000 (2000-06-08)</p> <p>Seite 7, Absatz 4</p> <p>Seite 11, Absatz 4</p>	25,26
A	<p>MUTSCHLER ET AL.: "Arzneimittelwirkungen"</p> <p>2001, WVG, STUTTGART, XP002306319</p> <p>Seite 195, Spalte 2, Absatz 1</p>	1,11-26
A	<p>LI H-Y ET AL: "ALKALOIDS OF LYCORIS GUANGXIENSIS"</p> <p>PLANTA MEDICA, THIEME, STUTTGART, DE,</p> <p>Bd. 53, Nr. 3, 1987, Seiten 259-261,</p> <p>XP008043740</p> <p>ISSN: 0032-0943</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Verbindung 1</p>	1
A	<p>FR 2 826 005 A (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS)</p> <p>20. Dezember 2002 (2002-12-20)</p> <p>Seite 11; Abbildung 1c</p> <p>Seite 5, Zeile 7 - Seite 6, Zeile 9</p> <p>Seite 12, Absatz 1</p>	1,3-10

**Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
  
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

**siehe Zusatzblatt**

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**



Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.



Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.



## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

## 1. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (1) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

## 2. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (2) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

## 3. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (3) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

## 4. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (4) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

## 5. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (5) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

## 6. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (6) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

## 7. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (7) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

8. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (8) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

9. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (9) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

10. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (10) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

11. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (11) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

12. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (12) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

13. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (13) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

14. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (14) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

## 15. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (15) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

## 16. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (16) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

## 17. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (17) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

## 18. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (18) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

## 19. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (19) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

## 20. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (20) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

## 21. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (21) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

## 22. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia/Ib nach Anspruch 1 mit Z1 (22) zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

## 23. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung der Verbindungen 1, 3, 13 und 24 zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

## 24. Ansprüche: 1, 11-26 (teilweise)

Verwendung der Verbindungen 29 und 26 zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

## 25. Ansprüche: 11-26 (teilweise); 2 (vollständig)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ic nach Anspruch 1 zur Behandlung der in den Ansprüchen 12-26 genannten Krankheiten, Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, sowie die Verbindungen per se.

---

## 26. Anspruch: 1 (teilweise)

Die Verbindungen 55 und 56

---

## 27. Anspruch: 1 (teilweise)

Die Verbindungen 28 und 31

---

## 28. Ansprüche: 3-10 (vollständig)

Verfahren nach den Ansprüchen 3-10

---

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internatio

ktenzeichen

PCT/AT2004/000309

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0174820	A	11-10-2001	WO 0174820 A1 11-10-2001
		AT 263171 T	15-04-2004
		AU 4208501 A	15-10-2001
		BG 106155 A	30-08-2002
		BR 0105563 A	02-04-2002
		CA 2368966 A1	11-10-2001
		CN 1380883 A	20-11-2002
		CZ 20014178 A3	13-11-2002
		DE 50101827 D1	06-05-2004
		DK 1181294 T3	02-08-2004
		EP 1181294 A1	27-02-2002
		ES 2215885 T3	16-10-2004
		HK 1045990 A1	28-01-2005
		HU 0202233 A2	28-11-2002
		JP 2003529602 T	07-10-2003
		MX PA01012275 A	24-06-2003
		NO 20015857 A	29-01-2002
		NZ 516302 A	27-02-2004
		PL 352638 A1	08-09-2003
		PT 1181294 T	30-07-2004
		RU 2241001 C2	27-11-2004
		SI 1181294 T1	31-08-2004
		SK 17022001 A3	04-02-2003
		TR 200400857 T4	21-06-2004
		US 2003199493 A1	23-10-2003
WO 9740049	A	30-10-1997	AT 403803 B 25-05-1998
			AT 71696 A 15-10-1997
			WO 9740049 A1 30-10-1997
			AU 2498597 A 12-11-1997
			BG 102836 A 30-09-1999
			CZ 9803324 A3 12-05-1999
			EP 0897387 A1 24-02-1999
			NO 984852 A 16-11-1998
			PL 329411 A1 29-03-1999
			US 2003092700 A1 15-05-2003
			US 2004067974 A1 08-04-2004
WO 9612692	A	02-05-1996	AT 401058 B 25-06-1996
			AT 198094 A 15-10-1995
			WO 9612692 A1 02-05-1996
			AT 188460 T 15-01-2000
			AU 695352 B2 13-08-1998
			AU 3693895 A 15-05-1996
			BG 62133 B1 31-03-1999
			BG 101417 A 30-12-1997
			BR 9509406 A 03-11-1998
			CA 2203183 A1 02-05-1996
			CN 1170395 A ,C 14-01-1998
			CZ 9701195 A3 13-08-1997
			DE 59507585 D1 10-02-2000
			DK 787115 T3 08-05-2000
			EP 0787115 A1 06-08-1997
			ES 2106700 T1 16-11-1997
			FI 971609 A 02-06-1997
			GR 3032965 T3 31-07-2000
			GR 98300015 T1 31-03-1998
			HU 77716 A2 28-07-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internati

Aktenzeichen

PCT/AT2004/000309

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9612692	A	JP 10507457 T	21-07-1998
		NO 971645 A	07-05-1997
		NO 971796 A	28-05-1997
		NZ 294191 A	28-10-1998
		PL 319754 A1	18-08-1997
		PT 787115 T	31-05-2000
		RO 118419 B1	30-05-2003
		RU 2146258 C1	10-03-2000
		SI 787115 T1	30-04-2000
		SK 48397 A3	05-11-1997
		TW 585867 B	01-05-2004
		US 6407229 B1	18-06-2002
		US 6369238 B1	09-04-2002
		US 6043359 A	28-03-2000
WO 0032199	A	08-06-2000	WO 0032199 A1
			AU 1430099 A
NL 8800350	A	01-09-1989	KEINE
WO 9703987	A	06-02-1997	AT 264332 T
			AU 6662396 A
			CA 2227235 A1
			DE 69632194 D1
			DE 69632194 T2
			DK 839149 T3
			EP 0839149 A1
			ES 2218596 T3
			WO 9703987 A1
			JP 11509541 T
			NO 980215 A
			PT 839149 T
			US 5958903 A
			ZA 9606163 A
WO 0032185	A	08-06-2000	AT 5348 U1
			WO 0032185 A1
			AT 234087 T
			AU 768331 B2
			AU 1252900 A
			CA 2352564 A1
			DE 59904564 D1
			DK 1133290 T3
			EP 1133290 A1
			ES 2168240 T1
			GR 2001300072 T1
			JP 2002531401 T
			NZ 512546 A
			SI 1133290 T1
			US 2004209849 A1
FR 2826005	A	20-12-2002	FR 2826005 A1
			EP 1458724 A1
			WO 02102803 A1
			US 2005065338 A1